

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDA PREEMPTİF OLARAK VERİLEN
KETAMİN VE DEKSKETOPROFENİN POSTOPERATİF
AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İsmail Kerem GELİR

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2012

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDA PREEMPTİF OLARAK VERİLEN
KETAMİN VE DEKSKETOPROFENİN POSTOPERATİF
AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İsmail Kerem GELİR

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. İsmail Kerem GELİR' e ait "Abdominal histerektomi uygulanan hastalarda preemptif olarak verilen ketamin ve deksketoprofenin postoperatif ağrı üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 19/12/12

Jüri Başkanı Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Üye Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Üye Doç. Dr. Serdar EKEMEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../.....
Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ' ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU' ya, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK' e, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ' e, Prof. Dr. Birgül YELKEN' e, Doç. Dr. Ayten BİLİR' e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN' e, Yrd. Doç. Dr. Dilek CEYHAN' a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Gelir, İ.K. Abdominal histerektomi uygulanan hastalarda preemptif olarak verilen ketamin ve deksketoprofenin postoperatif ağrı üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Çalışmamızda abdominal histerektomi uygulanan hastalarda deksketoprofen ve ketamin infüzyonunun preemptif analjezi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma, Kasım 2011 – Kasım 2012 tarihleri arasında, genel anestezi altında abdominal histerektomi operasyonu geçiren 18 – 60 yaş arasında, ASA I-II, 50 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar rastgele iki gruba ayrıldı: Grup 1'e operasyondan 30 dakika önce 50 mg deksketoprofen 100 ml serum fizyolojik içerisinde İV infüzyon ile verildi. Anestezi indüksiyonu sonrası 0,5 mg/kg ketamin bolus yapıp ardından 0,07 mg/kg/saat olacak şekilde infüzyon başlandı ve cilt kapatılana kadar devam edildi. Cilt insizyonundan 15 dakika sonra 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi. Ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin yapıldı. Grup 2'ye operasyondan 30 dakika önce 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi. Anestezi indüksiyonunu takiben cilt insizyonundan 15 dakika sonra 50 mg deksketoprofen 100 ml serum fizyolojik içerisinde İV infüzyon ile verildi. 0,5 mg/kg ketamin bolus yapıp ardından 0,07 mg/kg/saat olacak şekilde infüzyon başlandı ve cilt kapatıldıktan sonra sonlandırıldı. Ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin yapıldı. Ameliyattan sonra her iki gruba da hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile morfin başlandı. Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu dakika 0. dakika kabul edilip 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2), RSS, VAS, VRS, morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedildi. Çalışmamızın sonucunda; 1 ve 4. saatlerdeki VAS değerleri, 4 ve 8. saatlerdeki VRS değerleri, 4, 8, 12 ve 24 saatlerdeki morfin tüketim miktarları grup 1'de anlamlı olarak düşük saptandı. Sonuç olarak; preoperatif dönemde başlanan deksketoprofen ve ketamin infüzyonunun preemptif analjezi üzerine etkisi olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, deksketoprofen, ketamin

ABSTRACT

Gelir İ.K. In patients undergoing abdominal hysterectomy, the preemptive effect of ketamine and dexketoprofen on postoperative pain. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis on Medical Specialization, Eskişehir, 2012. In our study, we aim to investigate the effect of dexketoprofen and ketamin infusion on preemptive analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy under general anesthesia. This study was conducted between November 2011 – November 2012, on 50 patients of ASA I-II aged 18-60 years who were scheduled for elective hysterectomy operations. Included patients were randomized into two groups: First group received 50 mg dexketoprofen in 100 ml physiologic saline solution via IV infusion 30 minutes before operation. After anesthetic induction 0,50 mg/kg ketamin bolus was given and then infusion was started as 0,07 mg/kg/hour until skin closure. 15 minutes after skin incision, 100 ml physiologic saline solution was administered. 3 mg morphin IV was given just before extubation. Second group received 100 ml physiologic saline solution via IV infusion 30 minutes before operation. After anesthetic induction, 15 minutes after skin incision, 50 mg dexketoprofen in 100 ml physiologic saline solution via IV infusion was administered. 0,50 mg/kg ketamin bolus was given and then infusion was started as 0,07 mg/kg/hour. 3 mg morphin IV was given just before extubation. After operation both groups received PCA (patient controlled analgesia) with morphin. When Aldrete Discharge Score become 9, the minute was recorded as 0th minute and at the 1st, 4th, 8th, 12th and 24th hours systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), heart rate (HR) and peripheral oxygene saturations (SpO₂), RSS, VAS, VRS, morphin consumption and side effects were recorded. After evaluations, 1st and 4th hour VAS values, 4th and 8th hour VRS values and 4th, 8th, 12th, 24th hour morphin consumption was found to be significantly lower in group I; whereas there were no differences between other parameters. In conclusion, preoperative dexketoprofen and ketamin infusion had effects on preemptive analgesia.

Key Words: Preemptive analgesia, dexketoprofen, ketamine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Abdominal Histerektomi	3
2.2. Ağrının Tanımı	3
2.3. Ağrının Sınıflaması	3
2.4. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	3
2.5. Postoperatif Ağrı	6
2.6. Postoperatif Ağrı İle Görülen Sistemik Değişiklikler	6
2.7. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	8
2.8. Preemptif Analjezi	10
2.9. Tedavi Yöntemleri	14
2.10. Morfin	14
2.11. Deksketoprofen	16
2.12. Ketamin	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Anti diüretik hormon
AMPA	2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit
Ark.	Arkadaşlar
ASA	American Society of Anesthesiologists
cAMP	Siklik adenozin
CGRP	Calsitonin gene related peptit
CMM	Cross modality matching
COX	Siklooksijenaz
DKB	Diyastolik kan basıncı
GABA	Gama amino butirik asit
GH	Growth hormon
HKA	Hasta kontrollü analjezi
İASP	International Association for the Study of Pain
İM	İntramusküler
İV	İntravenöz
KAH	Kalp atım hızı
MAO	Monoaminooksidaz
MPAC	Memorial pain assesment card
NMDA	N-metil-D-aspartat
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NRS	Numerical rating scale
OKB	Ortalama kan basıncı
PET	Mono fosfat pozitron emisyon tomografi
PPP	Pain perception profile
RSS	Ramsey sedasyon skoru
SKB	Sistolik kan basıncı
SpO ₂	Periferik oksijen saturasyonu
VAS	Visuel Analogue Scala
VRS	Verbal Rating Scala
WDR	Wide-dynamic-range

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Vizüel Analog Skala	9
2.2. Verbal Ağrı Skalası	9
2.3. Morfin	15
2.4. Deksketoprofen	16
2.5. Ketamin	18
4.1. Peroperatif KAH değerleri	24
4.2. Peroperatif SpO2 Değerleri	25
4.3. Peroperatif SKB değerleri	26
4.4. Peroperatif DKB değerleri	27
4.5. Peroperatif OKB değerleri	29
4.6. Postoperatif KAH değerleri	30
4.7. Postoperatif SKB değerleri	31
4.8. Postoperatif DKB değerleri	32
4.9. Postoperatif OKB değerleri	33
4.10. VAS değerleri	34
4.11. VRS değerleri	35
4.12. RSS değerleri	36
4.13. Morfin tüketimi	37

TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Aldrete Derlenme Skorlaması	21
3.2. Ramsey Sedasyon Skalası	22
4.1. Demografik veriler	23
4.2. Anestezi, cerrahi süre ve ketamin tüketimi	23
4.3. Peroperatif KAH değerleri	24
4.4. Peroperatif SpO ₂ değerleri	25
4.5. Peroperatif SKB değerleri	26
4.6. Peroperatif DKB değerleri	27
4.7. Peroperatif OKB değerleri	28
4.8. Derlenme ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri	29
4.9. Postoperatif KAH değerleri	30
4.10. Postoperatif SKB değerleri	31
4.11. Postoperatif DKB değerleri	32
4.12. Postoperatif OKB değerleri	33
4.13. VAS değerleri	34
4.14. VRS değerleri	35
4.15. Ramsey Sedasyon Skalası değerleri	36
4.16. Postoperatif Morfin tüketimi	37
4.17. Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı	38

1. GİRİŞ

Geleneksel bakış açısında anesteziğin rolü; cerrahi işlem süresince hastanın fizyolojik hemostazi ile hasta güvenliğinden ve hasta immobilizasyonu ile kas relaksasyonunun sağlanmasıyla da cerraha optimum çalışma koşulları sağlanmasından oluşmaktaydı (1).

Son yıllarda anestezi farmakoloji ve tekniklerde önemli gelişmelerin olması, daha yaşlı ve düşük hastalarda yapılan komplike cerrahi girişimlerin artması ile anestezi; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif hasta bakımında hayati önem kazanmıştır. Bu gelişimin bir parçası olarak ağrı yönetimi, postoperatif ağrı bakımında uzun süredir ihmal edilen bir konudan, yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bir durum haline gelmiştir (2).

Postoperatif ağrı kontrolünün önemini bilmesine karşın bu sorun tüm yönleri ile çözülememiştir. Postoperatif dönemde birçok hasta cerrahinin bir sonucu olarak ağrı çekmektedir ve ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Hastalar cerrahiden önceki esas endişelerinin postoperatif ağrı olduğunu bildirmeye devam etmektedirler (3).

Cerrahi insizyon öncesindeki analjezi uygulaması, perioperatif dönemdeki ağrı kontrolünde en yeni ve umut vadeden stratejilerden biridir. Preemptif analjezi; ağrılı uyarının nosiseptif mekanizmaları tetiklemesinden önce analjezi sağlanmasıdır ve 3 amaç içerir; cerrahi insizyonla tetiklenen ve inflamatuvar mekanizmanın aktivasyonu ile sonuçlanan ağrının azaltılması, santral sinir sisteminin hafıza ağrı yanıtının engellenmesi ve kronik ağrı gelişiminin engellenmesi için postoperatif ağrının iyi kontrol altına alınmasının sağlanmasıdır (2).

Preemptif analjezi uygulamasında hangi yolun ve hangi ajanın seçilmesinin daha uygun olacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin, ağrılı uyarının arka boynuz hücrelerinin alışılmış cevabını değiştirmeksizin santral hipersensitizasyonu önlediği gösterilmiştir. Bu araştırmalar NMDA reseptör antagonistlerinin preemptif analjezide kullanılabileceği görüşünü gündeme getirmiştir (4).

İntravenöz opioidler veya ketamin cerrahi insizyon öncesi verilirse, cerrahi sonrası günler boyunca yara hiperaljezisinde azalmalara yol açabilir (6).

Antiinflamatuvar ilaçlar periferde inflamatuvar cevabı azaltarak perioperatif ağrı tedavisinde önemli rol oynarlar. Böylelikle periferik nosiseptörlerin sensitizasyonunu azaltırlar. Bu sayede santral sensitizasyonu azaltmakta da faydalı olabilirler (7).

Düşük dozlarda kullanılan intravenöz opioidlerin konvansiyonel metotlara göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği bir sistem geliştirilmiştir. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA), teknolojideki hızlı gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezi de kullanılmaya başlanmıştır (8,9).

Hasta kontrollü analjezi yöntemi ile hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ile ağrısı olduğunda ek analjezik ilaca kolay ulaşım sağlayarak ağrının kontrol edilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (9).

Hasta kontrollü analjezi tekniği ile hastaya devamlı ilaç infüzyonu sağlanmakta, hekim tarafından önceden programlanan doz ve süre içinde hastanın gereksinimi oldukça kendi kendine tetiklemesi ve belirlenen dozun üzerine çıkmasını engelleyen kilit sistemleri ile güvenle kullanılmaktadır (9).

Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada ya sadece santral sensitizasyon ya da sadece periferik sensitizasyon engellenmeye çalışılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Başarılı bir preemtif analjezi hem periferik, hem de santral sensitizasyonun önlenmesi ile mümkün olabilir. Bu nedenle çalışmamızda hem santral hem de periferik sensitizasyonun önlenmesi hedeflenmiş ve abdominal histerektomi uygulanan hastalarda bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin ve bir Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç (NSAİİ) olan deksketoprofenin intravenöz uygulanmasının preemtif analjezi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Abdominal Histerektomi

Abdominal histerektomi, abdominal olarak uterusun çıkarılmasıdır. Histerektomilerin yaklaşık %75'i bu şekildedir. En sık endikasyonu uterusun leiomyomudur. Diğer endikasyonları; Gebelik komplikasyonu, enfeksiyonlar, benign hastalıklar (endometriozis, adenomyozis), kronik pelvik ağrı, uterusun maligniteleri ve premalign hastalıklarıdır. Komplikasyonları ise intraoperatif kanama, yakın organların hasarı ve enfeksiyonlardır (10).

2.2. Ağrının Tanımı

Ağrı (pain); Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmektedir (11). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na (IASP: International Association for the Study of Pain) göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir (12,13).

Ağrı kişi tarafından tanımlanan subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar göstermekte, yaşanan çevre ve koşullarda ağrıya olan yanıtı etkilemektedir. Hem tanımlanması hem değerlendirilmesi oldukça zor ve karmaşıktır. Bu nedenle öncelikle hastanın ağrı tanımına ve belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir (14).

2.3. Ağrının Sınıflaması

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı; fizyolojisi (kliniği), süresi (akut veya kronik), kaynaklandığı bölge (somatik, visseral, sempatik) ve mekanizmalarına göre sınıflandırmak mümkündür (3).

2.4. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Ağrılı uyarıların periferden serebral kortekse iletimi nöron yollarıyla olmaktadır. Primer afferent nöronlar arka kök gangliyonlarında lokalizedir.

Aksonları iki dala ayrılır, bir ucu innerve ettiği periferik dokulara giderken diğer ucu spinal kordun arka köküne gider (15).

Ağrı sinyallerinin taşınmasında ilk basamak olan A delta ve C lifleri spinal kordun arka boynuzunda sonlanmakta ve gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bunların aksonları orta hattı çaprazlayarak kontralateral spinotalamik traktus ile talamusa çıkmaktadır. İkinci sıra nöronlar talamik nukleusta üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bunların uzantıları internal kapsül ve corona radiatadan geçerek serebral korteksin postsentral girusuna projekte olur (16) .

Cilt ve diğer organlarda yalnızca ağrılı stimülusları algılayan spesifik reseptörlere nosiseptör denir. Nosiseptörler, myelinli A-delta ve myelinsiz C liflerinin distal uzantıları olup çıplak ve serbest sinir uçlarında yer alırlar ve yüksek şiddetteki mekanik, termal ve kimyasal stimüluslara karşı hassastırlar. Nosiseptif ağrı doku hasarını saptama, lokalize etme ve sınırlamaya yarar (17).

Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir:

1. Transdüksiyon: Duysal bir reseptörün belirli bir uyarana cevap verme işlevini bir enerji biçiminden diğer bir enerji biçimine dönüştürmesidir. Sinir sonlarında stimülusun elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon: Oluşan elektriksel aktivitenin merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyon yani iletimin ilk aşaması spinal korda kadardır. Spinal kord da primer afferentlerin aktivitesi ağrı mesajını beyne ileten spinal nöronları harekete geçirir.
3. Modülasyon: Ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde değişime uğramasıdır.
4. Persepsiyon: Persepsiyon ise merkezi sinir sistemine iletilen uyarının ağrı olarak algılanması aşamalarıdır. Bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu ağrının algılandığı son aşamadır.

Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon spinal kordda, persepsiyon ise daha üst merkezlerde gerçekleşir (17).

A delta lifleri miyelinli olup uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nosiseptörler, hem mekanik hem de ısı uyarısına hassas ise mekonotermal nosiseptörler olarak adlandırılırlar. Bu nosiseptörlerin aktivasyonu ile oluşan afferent sinyaller A delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürülüp, keskin iyi

lokalize edilebilen ağrıya neden olurlar. Periferik sinirlerdeki primer afferentlerin 3/4'ünü myelinsiz C lifleri oluşturur, uçları polimodal nosiseptör adını alır. Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur ve impulsları 0,5-2 m/sn gibi çok yavaş iletilir (17).

Transdüksiyonun başlaması ve idamesinde; nosiseptörlerin direkt aktivasyonu, giderek artan nosiseptif aktivite ile nosiseptörlerin sensitizasyonu ve allojenik maddelerin plazmadan damar dışına sızması rol oynar. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak substans-P, nörokinin-A, CGRP (calsitonin gene related peptid) salgılanmasına yol açar. Bu peptitlerin salgılanması sensoryel ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılamasına yol açar. Hücre yıkımı sonucu bradikinin, prostaglandin, potasyum ve seratonin gibi kimyasal maddeler salınır. Bu maddeler hem nosiseptör duyarlılığını arttırmakta hem de vazodilatasyona neden olarak daha fazla allojenik maddenin birikimine neden olmaktadır (primer hiperaleji). Duyarlı hale gelen nosiseptörler çevre dokuya substans-P, nörokinin-A ve CGRP gibi taşıyıcılar salgılayarak ödem ve enflamasyonun başlamasına neden olmaktadır (sekonder hiperaleji) (16,17).

Arka boynuzda, ağrı sinyallerini iletmede görevli nörotransmitterler glutamat, substans-P, nörokinin-A, CGRP bulunur. Bunlar özellikle C lifleri aktivasyonu ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve uzun depolarizasyona yol açarlar. Arka boynuzda gelen uyarılar çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirmekte ve uyarıların etkisini azaltmaya çalışmaktadır. Opioid, GABA; alfa adrenoreseptör ve glisin reseptörleri ile ağırlı uyarılar modülasyona uğramaktadırlar (16,18).

Talamik bölgede üçüncü nöronlarla sinaps yapan ağrı lifleri en son olarak korteksin post santral girusuna ulaşmaktadırlar. Nöroaksisin çeşitli seviyelerinde ağrı iletimi üzerinde çeşitli inhibitör etkilerin olduğu bilinmektedir. Bu inhibitör etkiler hipotalamus, lokus serelous, periakvaduktal gri madde gibi supraspinal yapılardan kaynaklanmaktadır. İnen kontrol sistemi içinde seratonin, GABA, asetil kolin ve noradrenalin, nörotransmitter görevi görmektedir (18).

2.5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalma eğilimi gösteren akut bir ağrıdır (19).

Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A Delta ve C lifleri) ile oluşur. Cerrahi ile oluşan doku hasarı sonucunda insizyon alanında primer hiperaljezi oluşur. Komşu bölgelerde periferik nosiseptörlerin duyarlılık artışına bağlı olarak sekonder hiperaljezi ve allodini görülebilir (20).

Ağrının ameliyatta ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahi tipi ve süresi de bu stres yanıtı etkiler. Majör cerrahilerden sonra stres yanıtı daha şiddetli gözlenir. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkması ile karakterize bir tablodur (21).

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

1. Kutanöz komponent: Kutanöz sinirlerin hasarına bağlı allojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Kişi tarafından iyi lokalize edilebilen keskin bir ağrıdır.
2. Derin somatik komponent: Nosiseptif eşiğin düşmesi sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Ağrı yaygın sızı şeklinde hissedilir.
3. Visseral komponent: Uygulanan cerrahi girişim uyarılarının devamlı oluşmasına neden olur. Hissedilen ağrı künt, zamanla artış gösterebilen, lokalizasyonu zor olan yaygın karakterdedir.

2.6. Postoperatif Ağrı İle Görülen Sistemik Değişiklikler

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir.

2.6.1. Solunum Sistemi

Özellikle üst abdomen ve toraks cerrahisi sonrasında oluşan ağrı, solunumun fizyolojik işlevini kısıtlar. Buna bağlı olarak solunum idamesi dışında diğer solunum

kaslarının da aktif olarak rol aldığı öksürme işlevinin ağrıya neden olması, bronşial sekresyonların birikmesine, akciğer enfeksiyonuna, solunum yetmezliği ve hipoksemiye neden olabilir. Ağrıya bağlı gelişen bu etkiler; tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve vital kapasitede azalma meydana getirir. Sonuçta atelektazi, intrapulmoner şantlaşma ve hipoventilasyon görülür (22).

2.6.2. Kardiyovasküler Sistem

Sempatik nöronların uyarılması taşikardi, atım volümü, kardiyak iş ve myokardiyal oksijen tüketiminin artması ile sonuçlanmaktadır. Bunların sonucunda myokardiyal iskemi ve infarktüs riski artmaktadır (22).

2.6.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem

Artmış sempatik aktivite sfinkter tonusunu artırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır. İleus ve idrar retansiyonu gelişmesini kolaylaştırır. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir (23).

2.6.4. Koagülasyon Sistemi

Majör cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açarak postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Protein C de azalma, plazma viskozitesinde ve fibrinolizisde artışa neden olarak tromboemboli riskini artırır (23).

2.6.5. Endokrin Sistem

Uyarılan alandan gelen somatik afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon salgılanmasını ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol, katekolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), büyüme hormonu (GH), glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. Oluşan sodyum-su retansiyonu, hiperglisemi, bozulmuş yağ metabolizması, keton ve laktat artışı, negatif azot dengesi ile yara iyileşmesinde gecikme ve buna bağlı ağrının devamı ya da şiddetlenmesi görülebilir (20).

2.6.6. Psikolojik ve Emosyonel Durum

Hastanede yatan hastada postoperatif ağrı, endişe ve anksiyetenin esas kaynağıdır. Uzamış ve umduğu tedaviyi bulamayan hastalar daha öfkeli ve kızgın olurlar, hekim ve hemşirelerle tartışır. Bazen bu sorunlara uykusuzluk da eklenir. Problemlerin çözümü için farmakolojik veya psikolojik destek gerekebilir (22).

2.7. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Ancak bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metotları geliştirilmiştir.

Tip 1 ölçümler objektif izleme dayanan yöntemlerdir ve üç grupta incelenir;

1- Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme gibi fizyolojik yöntemlerdir.

2- Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi) gibi nörofarmakolojik yöntemlerdir.

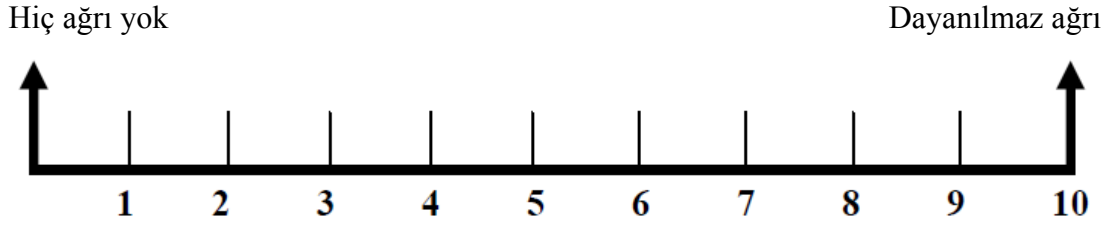
3- Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET) gibi nörolojik yöntemlerdir.

Tip 2 ölçümler, ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak kullanılan ağrı skalalarıdır (21).

Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı şekilde sınıflandırılır.

2.7.1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

A. Görsel analog skala (visual analogue scale – VAS)(Şekil 2.1): Sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır.



Şekil 2.1. Vizüel Analog Skala

B. Sözel ağrı skalası (verbal rating scale – VRS)(Şekil 2.2): Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır.



Şekil 2.2. Verbal Ağrı Skalası

C. Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS): Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp dayanılmaz ağrı (10 ya da 100) düzeyine varır.

D. Dermatomal ağrı çizimi

2.7.2. Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

A. McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire-MPQ): Ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir. Üç tip ölçü; ağrı şiddeti, ağrı tanımı için seçilen kelime, ağrı şiddeti skorunun tamamı kriter olarak alınır.

B. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ): McGill ağrı anketine kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

C. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card-MPAC): VAS'ın daha detaylıdır, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

D. Ağrı algılama profili (pain perception profile-PPP)

E. Karşıt yöntem karşılaştırması (cross modality matching-CMM) (24).

2.8. Preemptif Analjezi

Yirminci yüzyıl başında Crile, genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde neden olacağı değişikliklere bağlı olarak çıkabilecek intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyeceğini bildirmiştir. Buna göre, cerrahi insizyon öncesi ağrı iletisi kesilirse, postoperatif morbidite ve ayrıca postoperatif ağrının yoğunluk ve süresi azalmaktadır. Bu görüş, ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları ile desteklenebilmiştir ve cerrahi stresin afferent iletide değişiklikler meydana getirdiği ve bu değişikliklerin postoperatif ağrıyı arttıracakları görülmüştür (25). Stresten önce uygulanan antinoseptif tedavi, afferent iletideki bu değişikliklerin ortaya çıkmasını engellemektedir. Bu bulgular, preemptif analjezi adı verilen nosyonun doğmasına yol açmıştır. Preemptif analjezi, Woolf tarafından sözü geçen hayvan deneyi sonuçlarının bildirildiği 1983 yılından beri, çok tartışılan konulardan biri olmuştur. Gerçekten de, pek çok klinik çalışma, deneysel çalışmaların aksine, preemptif analjezi ile ilgili olumsuz sonuçlar bildirmektedir (26). Periferik doku hasarı, sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir. Bunlar:

a. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent nosiseptif terminallerin eşliğinde düşmeye yol açar.

b. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarak da adlandırılmaktadır.

Preemptif analjezi cerrahi işlemde önce başlanılan bir tedavidir ve bütün ameliyat boyunca işlevseldir; böylece ameliyat nedeniyle uyarılmış olan nosiseptif iletimin fizyolojik sonuçlarını azaltır. Nosiseptif yolaklar üzerindeki bu koruyucu etki sayesinde, preemptif analjezinin, cerrahi sonrasında verilen geleneksel analjezik tedavilere göre daha efektif olma potansiyeli vardır. Bunlara ek olarak, postoperatif dönemdeki ağrı azaltılabilir ve kronik ağrı gelişimi önlenir (27). Nosiseptörler; farklı dokulardaki lokalizasyonlarına ve farklı uyarılara cevaplarına göre değişik alt gruplara ayrılırlar. Genel olarak, myelinli A-delta nosiseptörleri mekanik ve termal yaralanmayı saptamak için özelleşmiştir, hızlı keskin ağrı cevabını, “ilk ağrı” olarak tanımlanan iletici tetikler. Myelinsiz C nosiseptörleri kuvvetli mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılara yanıt verirler; “ikinci ağrı” denilen daha geç ortaya çıkan

yanıcı ağrı yanıtına sebep olurlar (28). Cerrahi alanın etrafındaki hasarsız dokuda meydana gelen duyarlılık değişikliklerine sekonder hiperaljezi denir. Santral sensitizasyon ile sekonder hiperaljezi arasındaki ilişkide, “wind-up” fenomeninden söz edilir. Burada sensoriyel nöronların aşırı uyarılması, myelinsiz C liflerinin tekrarlayan uyarılara orantılı olmayan bir yanıt vermesine yol açar (26). Dorsal boynuzda, ağrı sinyalleri nosiseptörlerden sekonder nosiseptif nöronlara iletilir. Dorsal boynuz nöronlarından nosiseptif-spesifik nöronlar sadece A-delta ve C liflerinden gelen ağrı sinyallerine yanıt verir, bunun yanında geniş dinamik- aralık (WDR-wide-dynamic-range) nöronları hem A-beta liflerindeki nosiseptif olmayan (örneğin dokunma) sinyallere hem de A-delta ve C liflerinden gelen ağrı sinyallerine yanıt verir. Dorsal boynuzdaki nosiseptif sinyallerin iletimiyle ilgili eksitatör amino asitler, aspartat ve glutamat, ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) ve 2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit (AMPA) reseptörlerine etki eden Substance-P gibi çeşitli maddeler vardır (28). WDR nöronları deri, subkutan doku, kas ve iç organlardan gelen primer afferentlerden karışık uyarıları alırlar. Bu nöronların aktivitesi nosiseptif olan veya olmayan periferik sinir liflerinden, lokal devreli eksitatör ve inhibitör nöronlardan, supraspinal bölgelerden gelen inisiyasyon tarzında sinyallerin bir karışımı olarak belirlenmektedir (28).

Bariz doku hasarına eşlik eden uyarılar varsa hem periferik hem de santral ağrı yollarında bir takım değişiklikler ve modülasyonlar başlayabilir. Periferde, doku hasarı sonucunda periferik sinir uçlarından ve ekstrasöral kaynaklardan substance P, prostaglandinler, serotonin, bradikinin, histamin gibi ağrı uyaran (allojenik) maddelerin salınımı ile lokal inflamatuvar yanıt oluşur. Bu mediyatörler nosiseptörlerin periferik sensitizasyonuna yol açar, yani transdüksiyon bozulur ve santral sinir sistemine doğru nosiseptif uyarıların iletimi artar. A-delta ve C liflerinden gelen ağrı sinyallerine yanıtlar artar (hiperaljezi) ve A-beta liflerindeki nosiseptif olmayan (örneğin dokunma) sinyaller WDR nöronları tarafından ağrı olarak (allodini) yorumlanır. Bu santral sensitizasyon, ilk plandaki değişimleri tetikleyen uyarılara göre daha uzun ömürlüdür ve dolayısıyla bir “ağrı hafızasına” dönüşür (28).

2.8.1. Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar

a. Lokal Anestezikler: İmpulsların afferent bloğu, preemptif analjezi konseptine uygun olarak görülmektedir. Burada önemli olan, santral sensitizasyon öncesi bloğun oturması ve postoperatif periyoda kadar uzanabilmesidir (26).

b. NSAİİ: Primer etkileri, periferik sensitizasyonu önlemek veya azaltmaktır. NSAİİ uygulaması ile periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının önlenmesi veya inaktivasyonu amaçlanmaktadır (30). Prostaglandinler tarafından sağlanan bu sensitizasyonun önlenmesinin yanı sıra, NSAİİ'lerin membran stabilize edici etkileri de, yine prostaglandin inhibisyonuna bağlanmaktadır (31).

c. COX-2 İnhibitörleri: Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar (coxibler), COX-1 ve COX-2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİİ'lerin istenmeyen sistemik etkilerini göstermedikleri için, preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilirler (32). Trombosit agregasyonu ve gastrik mukoza üzerine etkileri minimal iken, ağrı ve inflamasyon üzerinde major etkileri olduğu gösterilmiştir (33). Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde, coxiblerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri bildirilmiştir (34).

d. Opioidler: Spinal korda afferent iletinin modülasyonu ya nörotransmitter salınımını azaltarak, ya postsinaptik reseptörleri bloke ederek ya da inhibitör yolları aktive ederek sağlanabilir (35,36). Bunun dışında, opioidler, periferik reseptörler aracılığı ile de analjezik etki gösterebilirler, yani opioidler, supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek, hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedirler (37).

e. NMDA Reseptör Antagonistleri: Spinal korda yüksek sayıda NMDA reseptörü varlığı gösterilmiştir. Uyarılma mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve uyarılabilirliği sadece C liflerinin tekrarlayan aktivasyonu ile olabilmektedir. C lifi uyarısı yeterince uzun devam ederse ve frekans ve yoğunluğu yeterince yüksek ise, NMDA reseptörleri aktive olur. Bu aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri, akut ağrıdan daha çok, uzamış inflamatuvar ağrıda, patolojik ağrıda etkilidirler. Dorsal boynuzda afferent ileti

üzerine etkileri bulunmaz iken, “wind-up” fenomeninin ortaya çıkmasını engelleyerek, güçlenmiş nosiseptif yanıtı normale indirirler (38).

f. Diğer İlaçlar: Alfa-2 reseptör agonistlerinin (klonidin, deksmedetomidin) hem spinal kord, hem de daha yüksek merkezlerde ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir (35).

2.8.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Arttırabilecek Faktörler

a. Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi

b. Multimodal yaklaşım: Ağrı patofizyolojisi göz önünde bulundurulduğunda, ağrı oluşumundaki transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon, persepsiyon aşamalarında farklı süreçlerin yaşandığı ve bunun sonucu olarak da farklı ilaçların etkili olduğu görülür. Bu bilginin ışığında farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların kombine edilmesinin, sinerjik bir etki ile hem analjezik ihtiyacını azaltacağı, hem de daha başarılı bir analjezi sağlayacağı düşünülebilir (26).

c. Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi: Ameliyatta beklenen ağrılı uyarın yoğunluğu, bu ağrıda doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu gibi faktörlerin ne oranda rol oynadıkları, nosiseptif uyarıların ne kadar süreceği (ameliyatın tipi, süresi, yara iyileşmesi, hastanın karakteri ve ağrı eşiği) gibi faktörler değerlendirilmelidir (36).

d. Hastanın özellikleri: Kişisel farklılıklar, ağrı toleransında rol oynayacaktır. Ameliyat endikasyonu olan patoloji, beraberinde olan ek patolojiler de preemptif analjezi planlamasında dikkate alınmalıdır (26).

e. Farmakolojik özellikler: Doğru ilaç seçimi gerekliliğinin dışında, bu ilacın hangi yolla (intravenöz, epidural gibi), hangi yöntemle (devamlı infüzyon, intermitant boluslar, hasta kontrollü analjezi gibi) ve hangi dozlarda verileceği de önem taşımaktadır (26).

Preemptif analjezi, sadece bir zamanlama özelliği değildir. Uygun ilaçların, uygun zamanda, uygun doz ve şekilde, uygun süre ile verilmesi gereklidir. Preemptif analjezide amaç, ağrılı uyarana karşı oluşan (oluşacak) periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek, primer ve sekonder hiperanaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır. Santral sensitizasyonun başlama, devam ve yeniden başlama aşamalarını bloke edebilen

yöntem ve ilaçların, preemptif analjezide başarılı bir yöntem olabileceği belirtilmektedir (40-42).

2.9. Tedavi Yöntemleri

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, ağrıya karşı cevabı artıran anksiyete veya depresyon gibi nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir. Akut ağrı, cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır. Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınmalıdır. Uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek, günümüzde artık olasıdır (24).

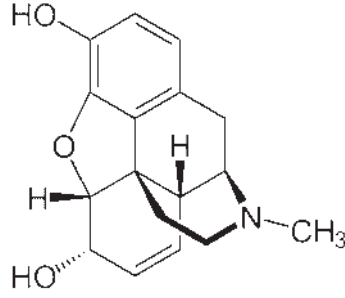
Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Periferik antiinflamatuvar ilaç tedavisi
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal)
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle)
4. Bölgesel sinir blokları (spinal ve epidural blok)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler)
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap), biyolojik olarak yararlıdır. Postoperatif devredeki stres cevap ise tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur. Postoperatif ağrının geçirilmesinin, cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini %14 azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır (24).

2.10. Morfin

Morfin; fenantren türevi bir alkaloiddir. HCl tuzu yada sülfat tuzu kullanılır (43).



Şekil 2.3. Morfin (5 α ,6 α -7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol)

2.10.1. Farmakokinetik Özellikleri

Morfin % 25 oranında non-iyonize formdadır ve 1/3 'i plazma proteinlerine bağlanır. Santral sinir sistemine penetrasyonu geç olur. Ağızdan alındığında barsaktan tam olarak absorbe edilir. Fakat karaciğerden ilk geçişte önemli derecede parçalanır. Bu nedenle esas olarak İV, İM, intratekal yada subkutan olarak uygulanır. İM yada subkutan verildiğinde analjezik etkisi 20 dakikada başlar, 4-6 saat devam eder. İV uygulamada etkisi 1-2 dakikada başlar ve kısa sürer. Burun mukozasından ve solunum yollarından da absorbe olur. Karaciğerde büyük bir kısmı morfin-3-glukuronata dönüşerek inaktive edilir. Bir kısmı morfin-6-glukuronata dönüşür, bu aktif bir metabolittir.

Morfinin yarılanma ömrü 2–3,5 saattir. Atılımı, hepatik biyotransformasyonuna (en fazla glukronik asitle konjügasyon, kısmen demetilasyon ve oksidasyon) ve böbreklerden atılımına bağlıdır. % 5 – 10 kadarı ve metabolitleri feçesle atılır. % 10 kadarı böbrekten değişmeden atılır (44).

2.10.2. Farmakolojik Etkileri

Analjezik etki oluşturmakta genel anesteziyelere üstündür. Morfin hem spinal (kappa ve delta reseptörleri aracılığı ile) hem de supraspinal (μ_1 reseptörleri aracılığı ile) düzeyde analjezi oluşturur. Keskin akut ağrılardan çok kronik künt ağrılara karşı daha etkilidir. Ağrıya karşı mental yanıtları baskılar.

Morfin μ ve kappa reseptörleri aracılığı ile sedasyon oluşturur. Sedatif etkinin ortaya çıkmasında lokus seruleusun önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Opioidler lokus seruleusun aktivitesini inhibe ederek korku, panik, anksiyete duygularının ortaya çıkmasını engeller. Antikonvülsan etkisi yoktur aksine

konvülsan ilaçlara duyarlılığı artırır. Beyin sapındaki solunum merkezini inhibe ederek solunum depresyonu yapar. Solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Karbondioksit birikimi sonucu beyin damarlarında vazodilatasyon, BOS basıncında artış ve asidoz olur.

Safra yolları düz kasını kasıp bilier kolik yapar. Oddi sfinkterinde spazma neden olur. Kemoreseptör triger zonu stimüle ederek bulantı, kusma yapar. İtici peristaltik hareketleri inhibe ederek konstipasyona yol açar. Mesanede sfinkter ve detrusorları kastığı için miksiyon güçlüğü ve üriner sistem retansiyonu yapar (44).

2.10.3. Kullanımı

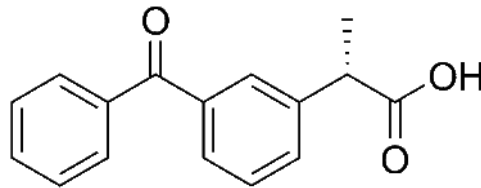
Genel olarak intramuskuler veya subkutan yol tercih edilir. Erişkin dozu ortalama 10 mg'dır. Çocuklara da subkutan 0,1–0,2 mg/kg kullanılır. Erişkinde intravenöz olarak 2,5–20 mg dozunda verilir. Parenteral dozlar 4 saatte bir tekrarlanabilir. Şiddetli ağrılarda 3 mg/kg İV dozda verilebilir. Morfinin intratekal ve epidural uygulamaları da vardır (45).

2.10.4. Kontrendikasyonları

Kafa travması, konvülsif hastalık öyküsü olanlar, akciğer fonksiyon bozukluklarında kullanılmaması gerekir. Adrenal yetmezlikte, hipotiroidizmde narkotiklere cevap abartılı bir şekilde ortaya çıkabilir. Karaciğer yetmezliğinde metabolizmaları bozulur ve etkileri artar. Gebelik, hipovolemi, prostat hipertrofisi olanlarda, safra kanalı ameliyatları ve safra koliğinde, akut kolesistit ve glokomda kontrendikedir (45).

2.11. Deksketoprofen

Deksketoprofen trometamol propiyonik asid türevi bir NSAİİ'tir (46).



Şekil 2.4. Deksketoprofen ((2S)-2-[3-(benzoyl)phenyl]propanoic acid)

2.11.1. Farmakokinetik Özellikleri

Deksketoprofen rasemik ketoprofen kompozitinin aktif formudur (50). Nonsteroid anti-inflamatuvarların enantiomerik olarak saf formlarının kullanımının rasemik kompozitlere göre fayda-risk oranını iyileştirdiği, ilacın gücünü artırdığı ve toksititeyi azalttığı kabul edilmektedir(47).

Deksketoprofen yüksek bir çözünürlük sağlayan trometamin tuzu (deksetoprofen trometamol) şeklinde gelişmiştir. Rasemik ketoprofen bir analjezik ve antiinflatuar ilaç olarak kullanılır ve en güçlü in vitro prostaglandin sentez inhibitörlerinden biridir (48). Analjezik etkisini S(+) enantiomer (deksetoprofen) sağlar, buna karşın R(-) enantiomerin analjezik etkisi yoktur (49).

2.11.2 Farmakodinamik Etkileri

Deksetoprofen trometamolün İM yolla verilmesinden sonra doruk konsantrasyonuna 20 dakikada (10 ile 45 dakika arasında) erişilmektedir. 25 ile 50 mg arasındaki tek doz için eğri alanı altında kalan alanın, hem im hem iv kullanımlardan sonra doz ile orantılı olduğu kanıtlanmıştır. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda son im veya iv enjeksiyon sonrasında C max ve eğri altında kalan alan değerlerin tek bir dozun alınmasından sonra elde edilenden farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum vücutta ilaç birikiminin bulunmadığını göstermektedir.

Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür. Dağılım yarı ömrü yaklaşık olarak 0.35 saattir ve eliminasyon yarı ömrü 1-2.7 saat arasında değişmektedir. Deksetoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır (50).

2.11.3 Kullanımı

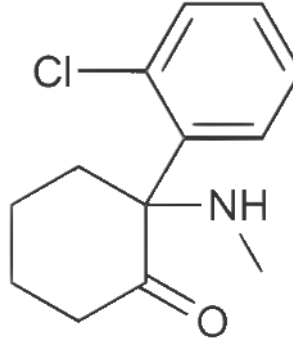
Postoperatif ağrı tedavisinde önerilen ampul formu her 8-12 saatte bir 50 mg im veya iv olarak kullanılabilir. Günlük maksimum doz olan 150 mg'ı aşmamak şartı ile 6 saat ara ile kullanılabilir. İntravenöz uygulaması infüzyon şeklinde veya 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş iv bolus ile verilebilmektedir (50).

2.11.4 Kontrendikasyonları

Deksketoprofene veya diğer NSAİİ'lara veya ürünlerdeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılığı olanlar, asetil salisilik asit ve NSAİİ'arın astım, bronkospazm, akut rinit krizlerine yol açtığı veya nasal polipler, ürtiker veya anjionörotik ödeme neden olduğu hastalar, aktif kanaması ya da kanama bozukluğu olan hastalar, crohn hastalığı ve ülseratif koliti bulunan hastalar, bronşial astım geçirmiş olan hastalar, şiddetli kontrol edilemeyen kalp yetmezliği gelişmiş hastalar, orta ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar (kreatin klirensi 50 ml/dk altında) gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı kontrendikedir (50).

2.12. Ketamin

Fensiklidin türevi, moleküler ağırlığı 238 kd olan, kısmen suda çözünebilen pKa değeri 7.5 olan, beyaz tuz oluşturan, berrak, oda ısısında stabil solüsyon halindeki bir bileşiktir (51,52).



Şekil 2.5. Ketamin ((RS)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone)

Ketamin santral sinir sisteminde, spinal kordda polisinpaptik refleksleri bloke eder. Fonksiyonel olarak talamusu limbik sistemden 'dissosiy'e eder. Beyinin bazı nöronları inhibe olurken, diğerleri tonik olarak eksite olur. Hastalar sensoriyel uyarıyı değerlendirme ve cevap verme yetisine sahip değillerdir (52).

Ketaminin bir N-metil D-aspartat reseptör (bir glutamat reseptör subtipi) antagonisti olduğu gösterilmiştir (53). Yağda erirliği fazla olduğu için, beyin ve kanlanması fazla dokulara gider, zarlara kolaylıkla geçer, yayılımı dolaşım zamanına bağlı olarak hızlıdır (54). Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize

edilir. Ana yol, norketamin oluşturan N-demetilasyon'dur. Sonrasında hidroksile olarak hidroksi norketamini oluşturur. Yıkım ürünleri glukoronid ile konjuge edilerek suda erir ve idrarla atılır. Metaboliti norketamin, ketamine oranla düşük aktiviteye sahiptir (54).

Ketaminin intravenöz bolus anestezi dozları 2-2,5 mg/kg, subanestezi dozları 0,25 mg/kg'dır. Farmakokinetiği dozdan bağımsız olarak iki kompartman modeline göre tanımlanabilir. Hızlı dağılım zamanına göre göreceli olarak uzamış yarılanma ömrü 11-16 dakikadır. Yüksek lipid çözünürlüğü dağılım hacminin genişliğinden sorumludur. Vücut klirensi 1,4 lt/dk karaciğer kan akımına eşit olduğundan karaciğer kan akımındaki değişiklikler klirensi etkilemektedir (55).

Ketamin santral sinir sistemi üzerinde doz bağımlı olarak bilinçsizlik ve analjezi sağlar. Anestezi durumu ise dissosiyatif olarak tanımlanır. Kornea, öksürük, yutma reflekslerinin korunmasına rağmen hasta açısından koruyucu olmayabilir (55).

Ketamin uygulanmasını takiben, pupiller hafif-orta dilate olur ve nistagmus meydana gelir. Gözyaşı ve tükürük salgısında artış olur, iskelet kas tonusu artar, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler olur (55).

Ketamin önemli ölçüde postoperatif analjezi sağlar. Merkezi nosiseptif hipersensitizasyonu baskılar. Ayrıca opioid uygulanmasından sonra akut tolerasyonu azaltır. Ketamin, postoperatif opioid ihtiyacını belirgin olarak azaltır (56). Ketamin bazı opioid reseptörlere bağlanarak özellikle mü reseptör aktivitesi sayesinde analjeziye katkıda bulunmaktadır (57). Serebral sistemde, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır(58).

Ketamin, indüksiyon dozunu takiben geçici olarak solunum sayısında azalma hatta apne yapabilir (59). Bronşial düz kasları gevşetir(60). Ketamin, diğer anestezi ajanlarından farklı olarak arteriyel kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. İndirekt olarak kardiovasküler etkileri, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncı ve miyokardial aktivitede artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, hipertansiyonu ve arteriyel anevrizması olan hastalarda ketamin kullanılmamalıdır (61,62). Terapötik, diagnostik işlemler veya tekrarlayan basit cerrahi işlemlerde sıklıkla kullanılır (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ESOĞÜ Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde elektif abdominal histerektomi uygulanan ve genel anestezi verilecek ASA I-II grubundan 18 - 60 yaş arası 50 erişkin hastada yapılmıştır.

Fakültemiz etik kurulunun 22.11.2011 tarih ve 2011 / 276 sayılı kararı ile hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında elektif abdominal histerektomi operasyonu planlanan 18-60 yaş arası, ASA I-II grubu, 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Renal, hepatik, pulmoner, kardiyovasküler sistem problemi, alkol ve opioid bağımlılığı, kronik analjezik kullanımı ve allerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi. Bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

Ameliyattan önce 8 saat aç bırakılan ve premedikasyon olarak 0.05 mg/kg intramuskuler midazolam uygulanan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı:

Grup 1'e (n=25) ameliyattan 30 dakika önce 100 ml serum fizyolojik içerisinde 50 mg deksketoprofen İV infüzyon ile verildi.

Grup 2'ye (n=25) ameliyattan 30 dakika önce 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi.

Ameliyat odasına alınan hastaların EKG, sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları, kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO₂) monitörize edildi. İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası değerleri kayıt edildi.

Grup 1'e 2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rocuronium bromid ile indüksiyonun ardından 0,50 mg/kg ketamin bolus doz İV olarak verilerek 0,07 mg/kg/saat İV infüzyon başlandı. Anestezi idamesi %2-4 sevofluran ve %50 N₂O, %50 O₂ karışımı ile sağlandı. İnsizyondan 15 dakika sonra hastalara 100 ml serum fizyolojik İV infüzyon ile verildi. Ketamin infüzyonu cilt kapatıldıktan sonra sonlandırıldı. İntraoperatif herhangi bir analjezik ajan kullanılmadı.

Grup 2'ye indüksiyonda 2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rocuronium bromid verildi. Anestezi idamesi % 1-2 sevofluran ve % 50 N₂O, % 50 O₂ karışımı ile

sağlandı. Cilt insizyonundan 15 dakika sonra 0,50 mg/kg ketamin bolus doz İV olarak verildi. 0,07 mg/kg/saat dozunda ketamin İV infüzyon ve 100 ml serum fizyolojik içerisinde 50 mg deksketoprofen İV infüzyon ile başlandı. İntraoperatif herhangi bir analjezik ajan kullanılmadı.

Her iki gruba da ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin İV olarak verildi. Anestezi ve cerrahi süreler, ketamin tüketimi kayıt edildi. Her iki grupta da postoperatif bakım ünitesine alınan hastalara, Aldrete derlenme skoru (Tablo 3.1) 9 olunca, hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin infüzyonu başlandı. 100 ml serum fizyolojik içerisine 50 mg morfin koyularak bolus doz 2 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılabilir doz 10 mg olacak şekilde uygulandı. Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu zaman 0. dakika kabul edilip tüm olguların 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde SKB, DKB, OKB, KAH, SpO₂, VAS, VRS, Ramsey sedasyon skalası (RSS)(Tablo 3.2) değerleri, morfin tüketimi ve yan etkiler (bulantı, kusma, oral sekresyonlarda artış, kötü rüya görme, çift görme, halüsinasyon, ajitasyon) kayıt edildi. Takiplerde vizüel ağrı skalası 4 ve üzerinde ise ek olarak 2 mg morfin İV verildi.

Tablo 3.1. Aldrete Derlenme Skorlaması

Aktivite	Bütün ekstremitelerini hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremitte hareketli	1
	Ekstremitte hareketi yok	0
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
	Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik	1
	Apne	0
Bilinç	Tamamen açık	2
	Verbal uyarılara cevap veriyor	1
	Verbal uyarılara reaksiyon yok	0
Cilt rengi	Normal	2
	Soluk gri, ikterik	1
	Siyanotik	0
Kan basıncı	Normal değerlerden sapma %10 veya daha az	2
	Normal değerlerden sapma %11-20	1
	Normal değerlerden sapma %21 veya daha fazla	0

Tablo 3.2. Ramsey Sedasyon Skalası

1 = Huzursuz, ajite, tedirgin
2 = Koopere, sakin
3 = Sedatize fakat sesli komutlara uyar
4 = Uyuyor fakat yüksek sesli veya hafif ağrılı uyarılara yanıt var
5 = Uyuyor, ses veya hafif ağrılı uyarana tembel yanıt
6 = Uyuyor ve uyarılara yanıtızsız

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik verileri tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş (yıl)	48,240	6,876	46,600	7,153	283,000	0,561
Ağırlık (kg)	76,880	10,698	77,800	10,805	293,500	0,709
Boy (cm)	158,520	4,984	160,880	4,868	230,500	0,107

Grup 1 ve Grup 2 arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların anestezi ve cerrahi süresi ile ketamin tüketimleri tablo 4.2’de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. Anestezi, Cerrahi süresi ve Ketamin tüketimi

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Anestezi süresi (dk)	108,600	10,755	109,200	10,599	0,56
Cerrahi süresi (dk)	91,000	8,898	91,200	10,015	0,57
Ketamin tüketimi (mg)	37,56	2,12	35,75	3,08	0,56

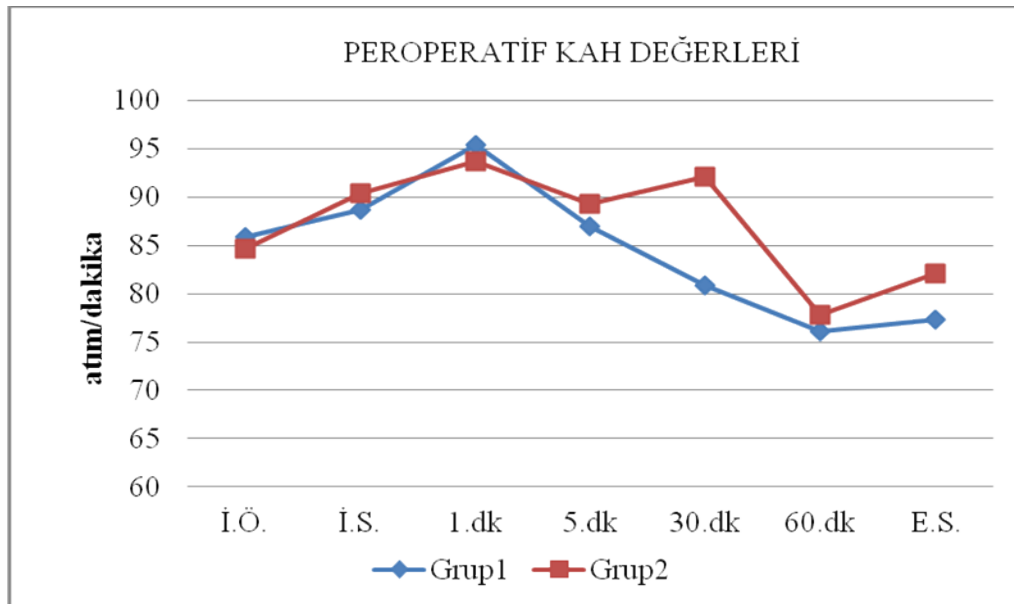
Grup 1 ve Grup 2 arasında anestezi, cerrahi süreleri ve ketamin tüketimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası KAH değerleri tablo 4.3’ de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Peroperatif KAH (atım/dk) değerleri

	Grup1		Grup2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndüksiyon öncesi kalp hızı	85,84	11,97	84,64	15,63	279	0,515
İndüksiyon sonrası kalp hızı	88,64	17,18	90,36	18,03	304	0,868
1.dk kalp hızı	95,40	12,82	93,68	13,66	274	0,454
5.dk kalp hızı	87,04	11,68	89,28	13,66	282	0,553
30.dk kalp hızı	80,88	10,67	92,16	21,51	227	0,096
60.dk kalp hızı	76,08	10,47	77,80	11,83	275	0,460
Ekstübasyon sonrası	77,36	10,13	82,12	11,60	232	0,114

Kalp hızı değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Peroperatif KAH değerleri

Grup 1 ve Grup 2'deki olgularda indüksiyon sonrası kalp hızı değerlerinde entübasyon sonrası 1.dk, 5. dk, 30. dk, 60. dk ve ekstübasyon sonrası kalp hızı değerlerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

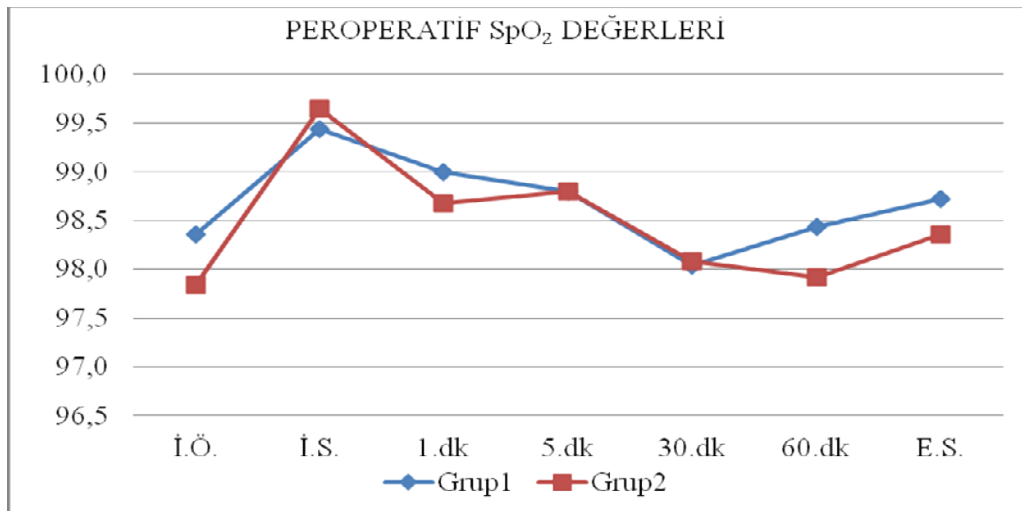
Klinik olarak 1. dk kalp hızında artış ise entübasyona bağlı yanıt olarak değerlendirildi

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası SpO₂ değerleri tablo 4.4' de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Peroperatif SpO₂ (%) değerleri

	Grup1		Grup2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndüksiyon öncesi	98,36	2,14	97,84	2,25	256	0,260
İndüksiyon sonrası	99,44	1,26	99,64	1,22	276	0,320
1.dk	99,00	0,82	98,68	1,31	287	0,566
5.dk	98,80	0,91	98,80	1,44	276	0,452
30.dk	98,04	1,72	98,08	1,85	300	0,796
60.dk	98,44	1,39	97,92	1,50	250	0,212
Ekstübasyon Sonrası	98,72	0,98	98,36	1,38	267	0,356

Peroperatif SpO₂ değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05)(Şekil 4.2).



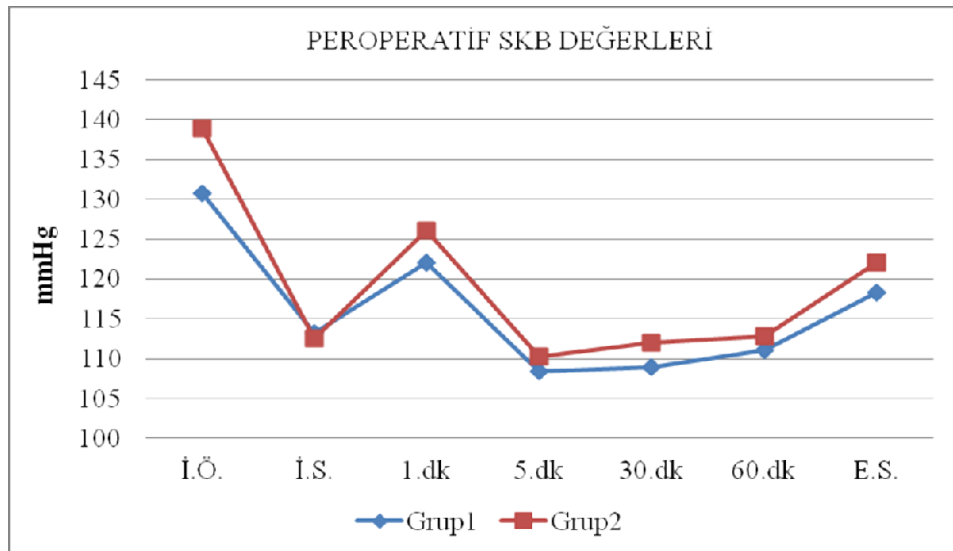
Şekil 4.2 Peroperatif SpO₂ (%) Değerleri

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası SKB değerleri tablo 4.5' de gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Peroperatif SKB (mmHg) değerleri

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndüksiyon öncesi	130,76	19,99	138,96	25,51	270	0,409
İndüksiyon sonrası	113,24	19,75	112,52	20,90	297	0,763
1.dk	122,12	14,91	126,08	18,33	295	0,734
5.dk	108,40	19,37	110,36	16,38	282	0,553
30.dk	108,96	18,53	112,00	15,16	267	0,376
60.dk	111,04	11,28	112,80	19,42	306	0,892
Ekstübasyon sonrası	118,36	14,83	122,08	12,06	241	0,160

Peroperatif SKB değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.3).



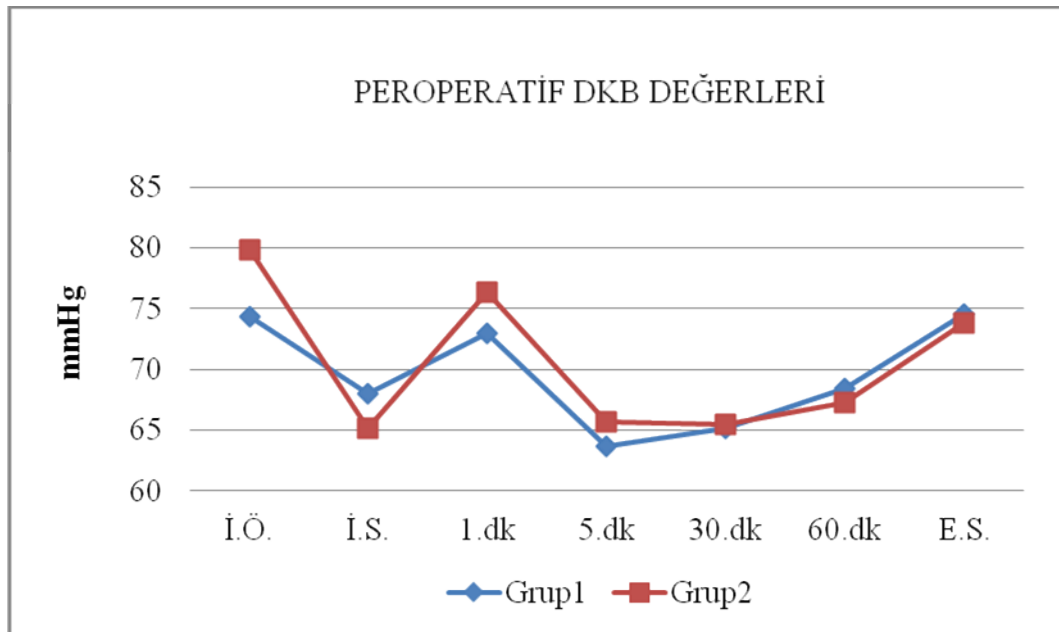
Şekil 4.3. Peroperatif SKB (mmHg) değerleri

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası DKB değerleri tablo 4.6' da gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Peroperatif DKB (mmHg) değerleri

	Grup1		Grup2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndüksiyon öncesi	74,32	13,94	79,84	11,31	241	0,164
İndüksiyon sonrası	68,04	13,13	65,20	11,50	281	0,533
1.dk	73,00	11,39	76,36	12,82	246	0,192
5.dk	63,64	13,15	65,72	9,65	290	0,662
30.dk	65,20	10,39	65,44	7,41	305	0,884
60.dk	68,48	11,21	67,32	13,28	278	0,493
Ekstübasyon sonrası	74,56	12,03	73,80	10,32	302	0,830

Peroperatif DKB değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Peroperatif DKB değerleri

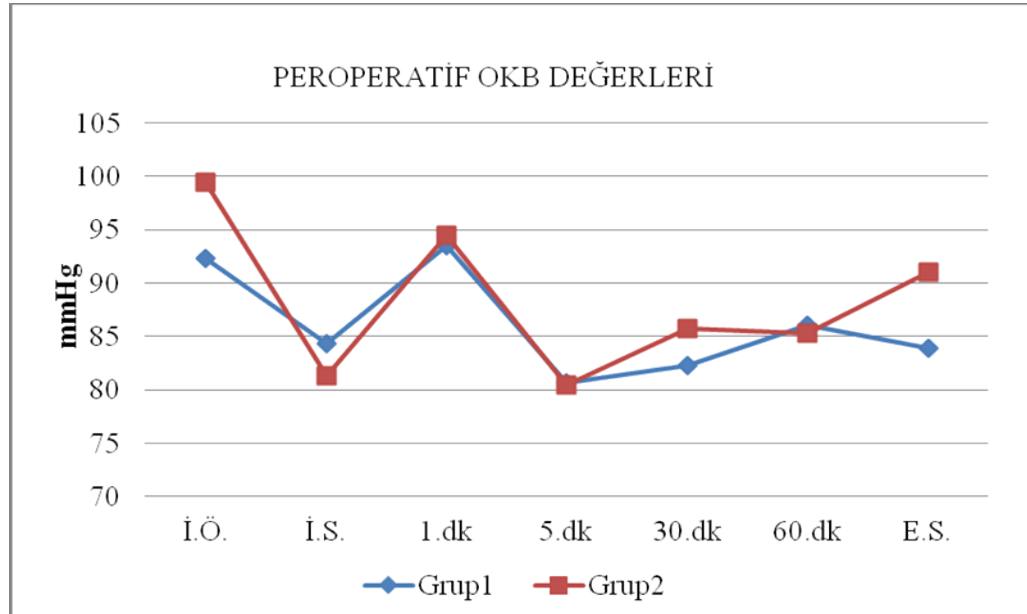
Grup 1 ve Grup 2'deki olgularda; induksiyon öncesi DKB değerine göre induksiyon sonrası DKB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$). Bu değişimi klinik olarak induksiyona yanıt olarak değerlendirdik.

Hastaların operasyon odasında iken ölçülen induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası OKB değerleri tablo 4.7' de gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Peroperatif OKB (mmHg) değerleri

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndüksiyon öncesi	92,32	19,93	99,48	18,72	257	0,281
İndüksiyon sonrası	84,36	17,79	81,36	18,50	264	0,341
1.dk	93,48	13,71	94,44	15,08	310	0,953
5.dk	80,72	16,62	80,48	15,35	266	0,359
30.dk	82,28	14,94	85,76	12,80	268	0,382
60.dk	86,08	11,04	85,28	17,36	241	0,161
Ekstübasyon sonrası	83,96	14,70	91,00	13,43	209	0,044

Grup 1'deki olguların ekstübasyon sonrası OKB, Grup 2'deki olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. ($p<0,05$)(Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Peroperatif OKB değerleri

Grup 1 ve Grup 2'deki olgularda; induksiyon öncesi OKB değerine göre induksiyon sonrası OKB değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$). Bu değişimi klinik olarak induksiyona yanıt olarak değerlendirdik.

Postoperatif dönemde ilk 1 saat ayılma odasında takip edilen tüm hastalara Aldrete derlenme skoru 9 olduğunda morfin ile hazırlanan HKA başlandı. Hastaların Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu ve ilk analjeziğe ihtiyaç duydukları süreler tablo 4.8' de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Derlenme ve ilk analjezik ihtiyaç süreleri

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
İlk Analjezik ihtiyaç süresi (dk)	35,68	6,10	34,24	6,52	0.56
Aldrete derlenme süresi (dk)	25,08	3,18	24,24	4,22	0.66

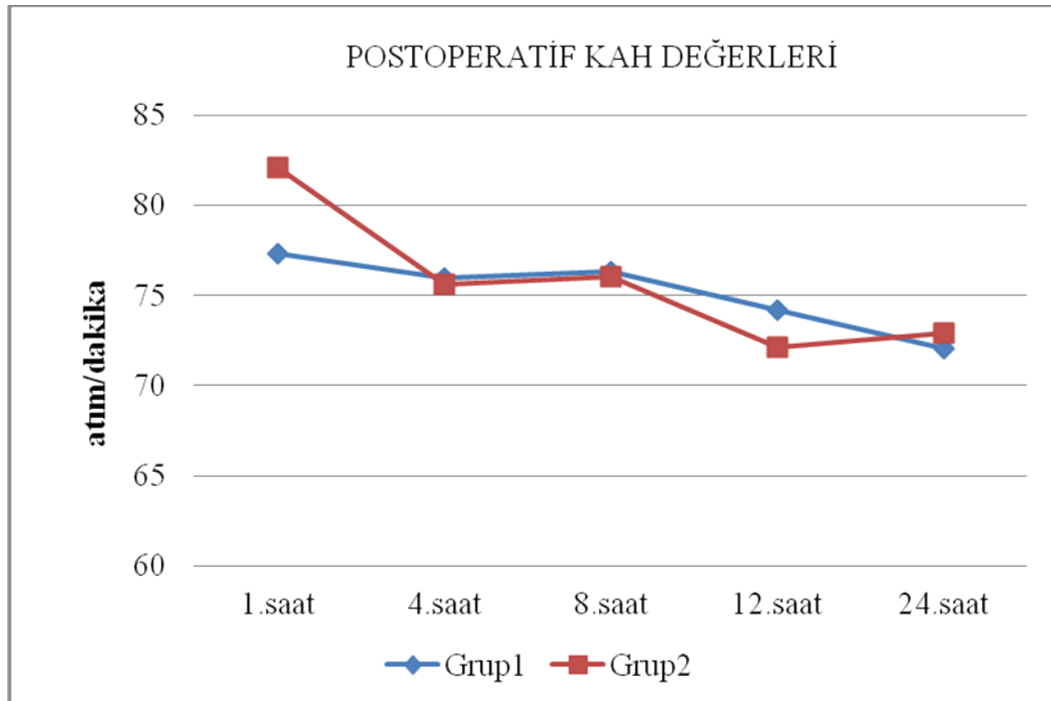
Yapılan değerlendirmelere göre Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu süre ve ilk analjeziğe ihtiyaç duyulan süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen KAH değerleri tablo 4.9' da verilmiştir.

Tablo 4.9. Postoperatif KAH (atım/dk) değerleri

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat kalp hızı	77,36	10,13	82,12	11,60	232	0,114
4.saat kalp hızı	76,00	6,87	75,64	7,00	292	0,682
8.saat kalp hızı	76,36	6,38	76,08	7,27	307	0,907
12.saat kalp hızı	74,20	6,39	72,16	9,19	251	0,229
24.saat kalp hızı	72,04	4,33	72,92	8,29	309	0,937

Kalp hızı değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.6).



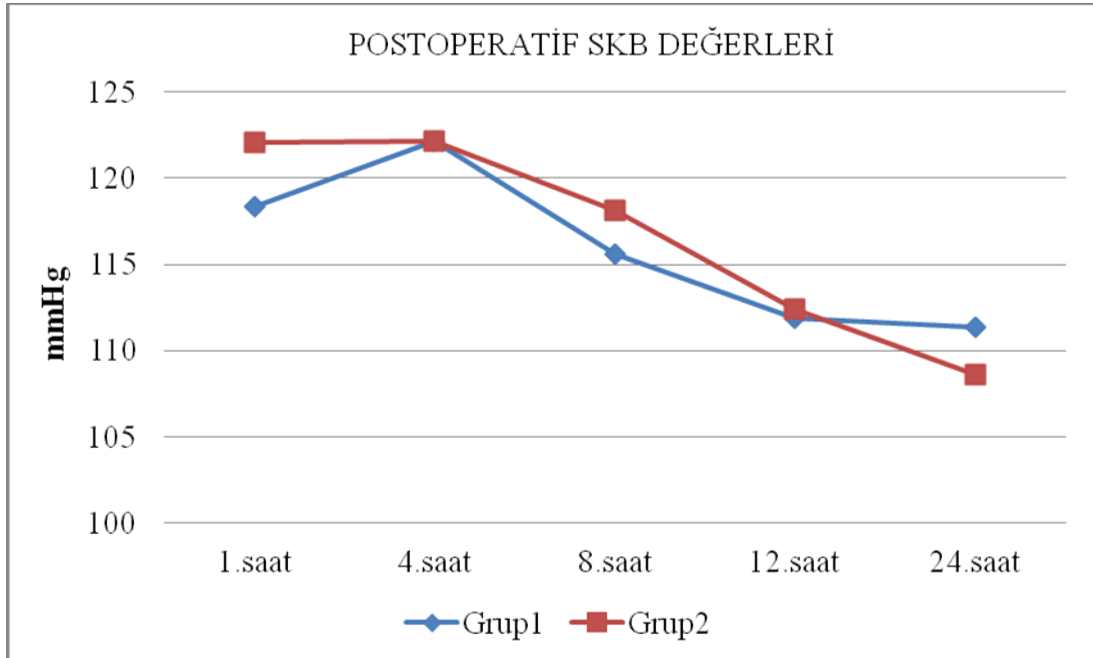
Şekil 4.6. Postoperatif KAH değerleri

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen SKB değerleri tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4.10. Postoperatif SKB (mmHg) değerleri

	Grup1		Grup2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	118,36	14,83	122,08	12,06	241	0,160
4.saat	122,16	12,49	122,16	13,03	307	0,913
8.saat	115,60	8,60	118,12	14,61	304	0,866
12.saat	111,92	9,14	112,40	9,91	307	0,913
24.saat	111,40	9,87	108,60	7,84	244	0,174

Postoperatif SKB değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.7).



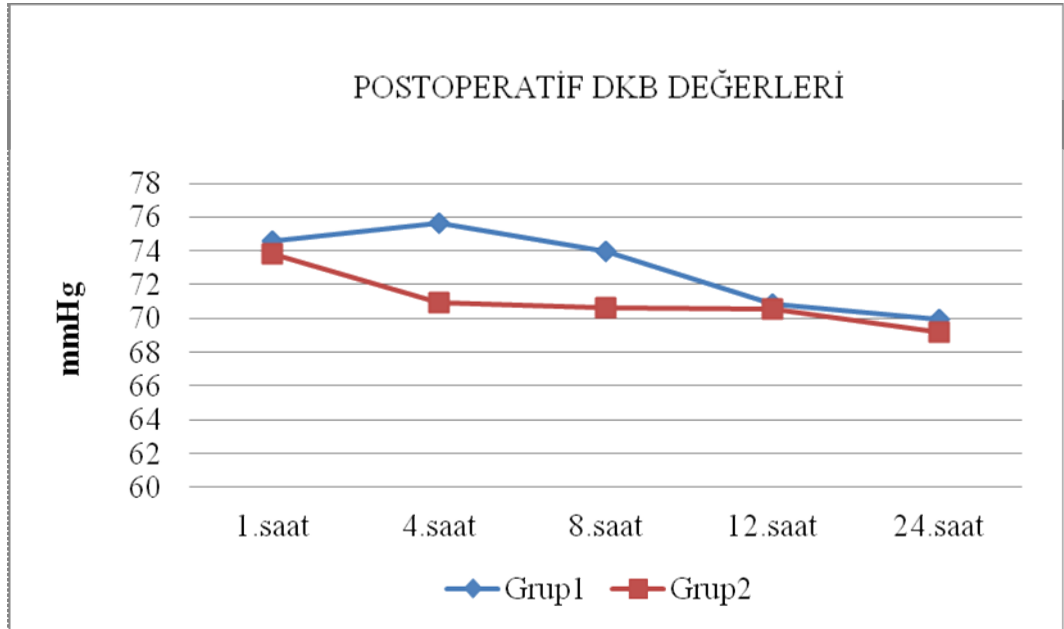
Şekil 4.7. Postoperatif SKB değerleri

Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen DKB değerleri tablo 4.11' de verilmiştir.

Tablo 4.11. Postoperatif DKB (mmHg) değerleri

	Grup1		Grup2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	74,56	12,03	73,80	10,32	302	0,830
4.saat	75,64	8,11	70,92	11,50	249	0,207
8.saat	73,96	11,09	70,60	10,79	258	0,277
12.saat	70,84	9,83	70,52	9,00	309	0,944
24.saat	69,92	10,30	69,20	6,36	267	0,368

Postoperatif DKB değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Postoperatif DKB değerleri

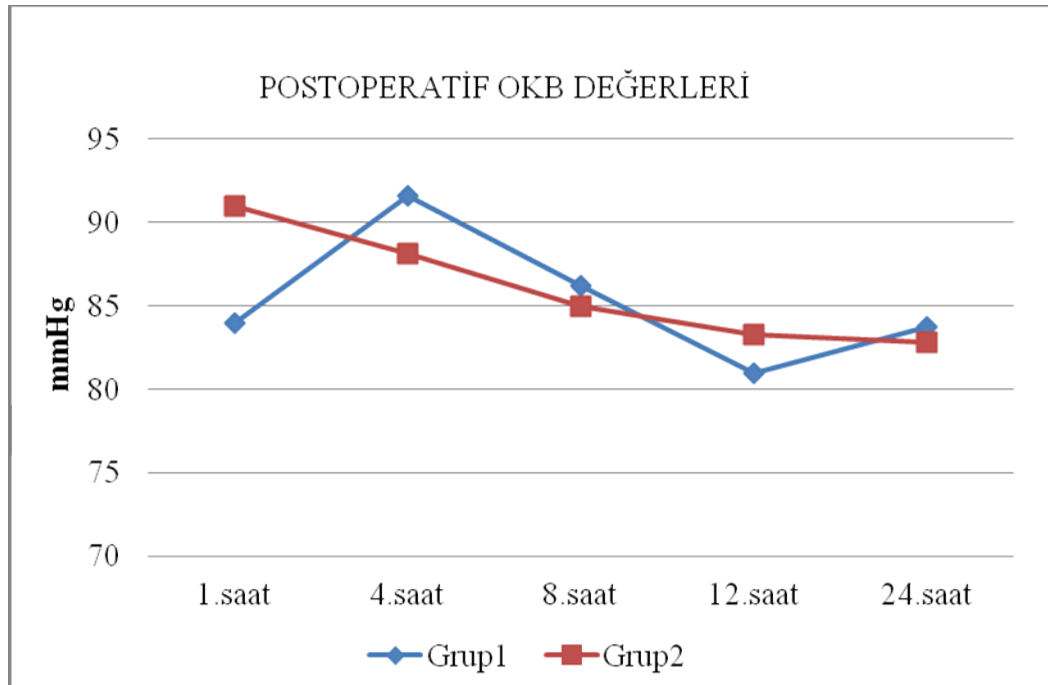
Postoperatif dönemde 1, 4, 8,12 ve 24. saatlerde ölçülen OKB değerleri tablo 4.12' de verilmiştir.

Tablo 4.12. Postoperatif OKB (mmHg) değerleri

	Grup1		Grup2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	83,96	14,70	91,00	13,43	209	0,043*
4.saat	91,64	9,28	88,12	11,94	267	0,370
8.saat	86,24	11,36	84,96	10,42	282	0,545
12.saat	80,96	17,99	83,28	6,95	295	0,733
24.saat	83,80	9,74	82,84	7,19	300	0,807

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Grup 1'deki olguların 1.saat OKB, Grup 2'deki olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. (p<0,05)(Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Postoperatif OKB değerleri

Postoperatif dönemde hastaların ağrıları tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemlerinden VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. VAS değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.13’de verilmiştir.

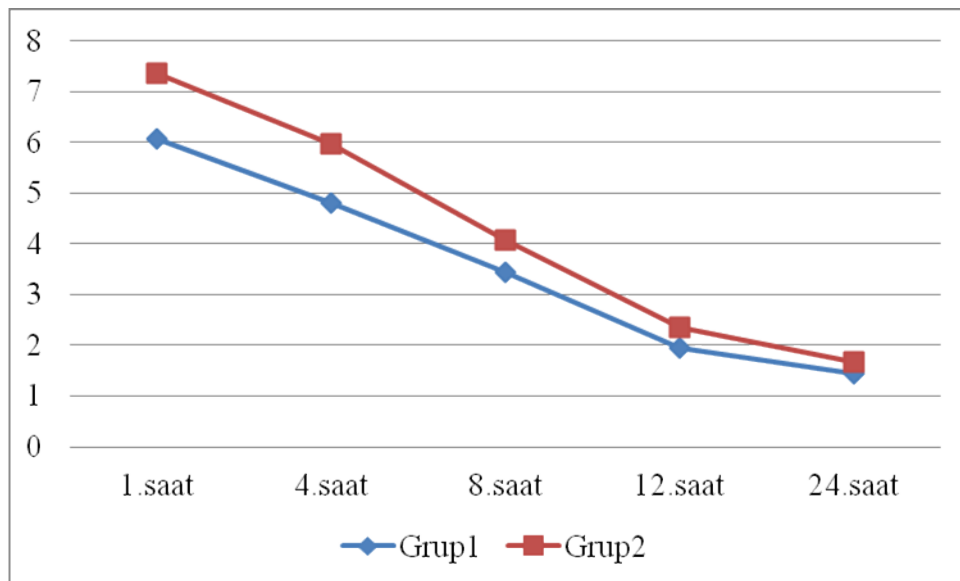
Tablo 4.13. VAS değerleri

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	6,08	1,73	7,36	1,41	181	0,010*
4.saat	4,80	1,61	5,96	1,62	178	0,007**
8.saat	3,44	1,50	4,08	1,32	239	0,135
12.saat	1,96	1,49	2,36	1,25	253	0,238
24.saat	1,44	1,16	1,68	0,80	290	0,620

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Gruplar arasında postoperatif VAS değerleri karşılaştırıldığında 1. ve 4. saatteki VAS değerleri istatistiksel olarak grup 1’ de grup 2’ ye göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$)($p<0,01$).

Postoperatif 8, 12 ve 24 saatteki VAS değerleri karşılaştırıldığında, grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.10. VAS değerleri

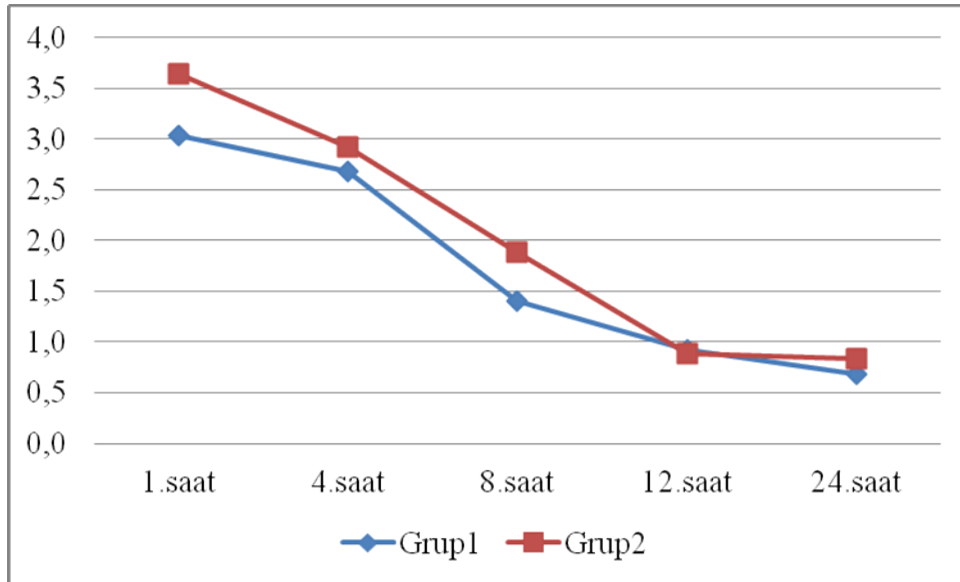
Postoperatif dönemde hastaların ağrıları ayrıca VRS skalası kullanılarak da değerlendirildi. VRS değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.14. VRS değerleri

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	3,04	0,89	3,64	0,57	197	0,013*
4.saat	2,68	1,11	2,92	0,95	273	0,409
8.saat	1,40	0,71	1,88	0,78	204	0,019*
12.saat	0,92	0,64	0,88	0,44	312	0,979
24.saat	0,68	0,48	0,84	0,47	267	0,253

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Grup 1’deki olguların 1.saat, 8.saat VRS, Grup 2’deki olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. (p<0,05)(Şekil 4.11).



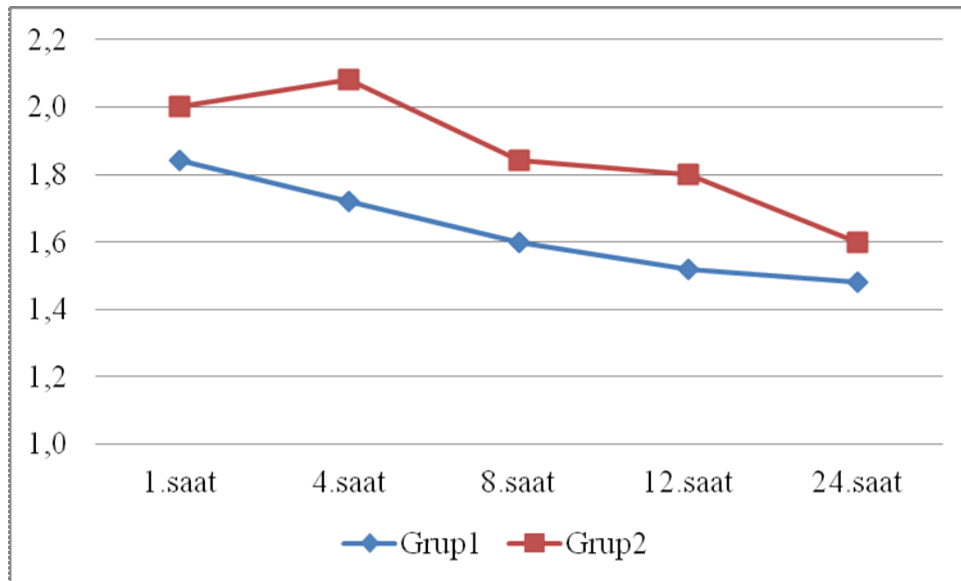
Şekil 4.11. VRS değerleri

Gruplar arasındaki sedasyon durumu tablo 4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.15. Ramsey Sedasyon Skalası değerleri

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	1,84	0,85	2,00	0,91	287	0,566
4.saat	1,72	0,84	2,08	0,64	252	0,105
8.saat	1,60	0,71	1,84	0,37	269	0,242
12.saat	1,52	0,92	1,80	0,71	272	0,325
24.saat	1,48	0,87	1,60	0,71	302	0,796

Ramsey sedasyon değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)(Şekil 4.12).



Şekil 4.12. RSS değerleri

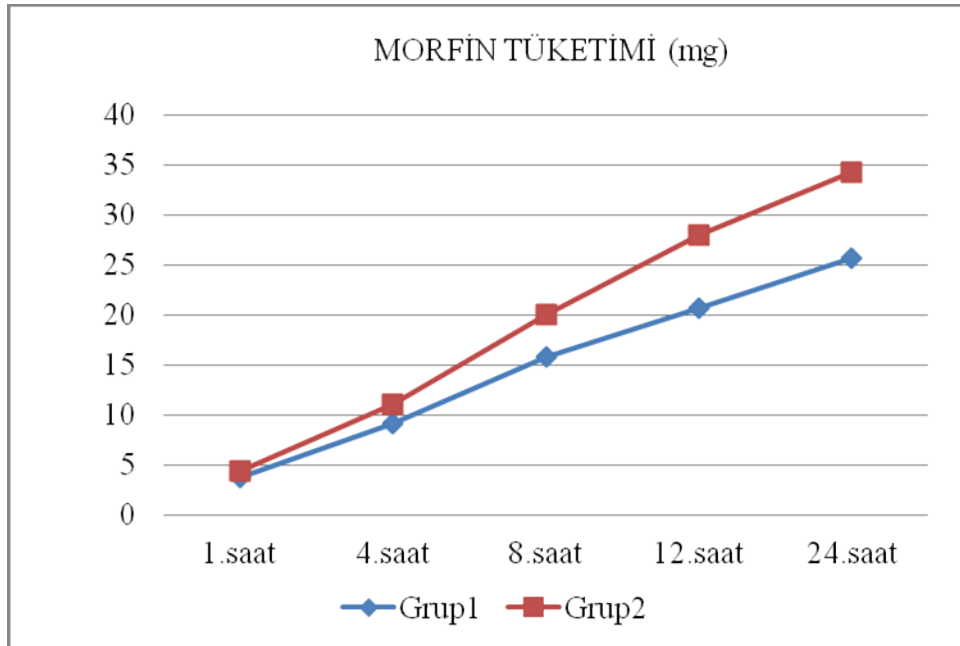
Postoperatif dönemde tüm ölçüm zamanlarındaki morfin tüketiminin karşılaştırılması tablo 4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.16. Postoperatif Morfin (mg) tüketimi

	Grup 1		Grup 2		MW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss		
1.saat	3,84	1,91	4,48	1,05	261	0,268
4.saat	9,12	2,52	11,04	1,31	174	0,004**
8.saat	15,76	4,01	20,00	3,16	131	0,000***
12.saat	20,64	5,12	28,00	4,55	87	0,000***
24.saat	25,68	6,10	34,24	6,52	98	0,000***

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Grup 1'deki olguların 4.saat, 8.saat, 12.saat, 24.saat morfin tüketimi, Grup 2'deki olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. (p<0,01)(Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Morfin tüketimi

Postoperatif dönemde değerlendirilen yan etkilerin gruplara göre dağılımı tablo 4.18'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı

Yan etki	Grup 1 (kişi sayısı)	Grup 2 (kişi sayısı)	Toplam
Çift görme	0	0	0
Bulantı	8	10	18
Kusma	2	3	5
Sekresyon artışı	0	0	0
Halüsinasyon	0	0	0
Ajitasyon	0	0	0

Postoperatif dönemde hastalar yan etkiler açısından sorgulanmış, grup 1' de 8 hastada, grup 2' de 10 hastada bulantı gözlenmiştir. Ayrıca grup 1' de 2 hastada, grup 2' de 3 hastada kusma saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Cerrahi sonrası oluşan akut ağrı, iyileşmeyi geciktirerek hasta memnuniyetini azaltır, taburcu olma süresini uzatır ve maliyetleri arttırır. Doku hasarı sonucu salınan inflamatuvar maddelerin, nosiseptörleri duyarlılaştırması ile ağrı eşiği düşer. Bu sinyallerin iletimindeki artış sonucu periferik sensitizasyon oluşur. Medulla spinalisteki nöronların uyarılabilirliğinin artması sonucu ise santral sensitizasyondur. İlaçların preemptif olarak uygulanması ile amaçlanan, oluşacak santral sensitizasyon sürecini engellemek ve ameliyat sonrasında iyi bir analjezi kalitesine ulaşmaktır.

Santral sensitizasyonu önleme işlemi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde de devam eder. Böylece postoperatif ağrı tedavi edildiği gibi gelişebilecek patolojik ağrı önenebilir(26,27).

Preemptif analjezi ile ilgili pek çok çalışma yapılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Tuncer ve ark. (64)'nın yaptığı bir çalışmada abdominal histerektomide deksketoprofenin postoperatif ağrıya olan etkisi araştırılmıştır. Operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde Grup 1'e plasebo, Grup 2'ye 50 mg deksketoprofen İV olarak verilmiş. Postoperatif olarak olgulara hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin uygulanmıştır. Postoperatif 2, 6, 12 ve 24 saatlerde ağrı düzeyleri vizüel analog skala ile belirlenmiştir. Morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedilmiştir. Ağrı skorları ve morfin tüketimi deksketoprofen uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur. Yan etkiler ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bu çalışmada deksketoprofenin postoperatif ağrı kontrolünde etkili ve güvenli bir ajan olduğu bulunmuş, morfin tüketimini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada deksketoprofenin postoperatif ağrı tedavisinde etkin bir analjezik olduğu sonucuna varılmıştır.

Kara ve ark. (65) yaptığı bir çalışmada plastik cerrahi tarafından greft/flep onarımı planlanan 50 hasta iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'e operasyondan önce 25 mg deksketoprofen, Grup 2'ye plasebo oral olarak verilmiştir. Postoperatif ağrı kontrolü için olgulara hasta kontrollü analjezi cihazı ile İV tramadol uygulanmıştır. Vizüel ağrı skoru, tramadol tüketimi ve yan etkiler kayıt edilmiştir. Preemptif olarak deksketoprofen uygulanan grupta ağrı skoru ve tramadol tüketimi daha düşük

bulunmuştur.

Kesimci ve ark. (66) yaptığı bir çalışmada elektif tek taraflı ve tek seviye lomber disk cerrahisi geçiren 75 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Grup D'ye anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce 25 mg deksketoprofen oral olarak verilmiştir. Grup P'ye indüksiyondan 30 dakika önce 500 mg parasetamol oral olarak verilmiştir. Grup C'ye ise plasebo tablet verilmiştir. Postoperatif tüm hastalara hasta kontrollü analjezi cihazı ile morfin İV başlanmıştır. Üç grubun postoperatif ağrı durumu, sedasyon düzeyi, morfin tüketimi ve yan etkiler ilk 1 saatte 15 dakikada bir, sonrasında 2, 6 ve 24. saatlerde kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında VAS skorları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. 24 saatlik toplam morfin tüketimi deksketoprofen verilen grupta 28.1 mg, parasetamol verilen grupta 40.6 mg ve plasebo verilen grupta 43.6 mg olmuştur. Deksketoprofen verilen grupta tüketilen morfin miktarı 2, 6 ve 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gruplar arasında sedasyon düzeyi ve yan etkiler bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Preemptif deksketoprofen uygulamasının morfin tüketimini azatlığı kanaatine varılmıştır. Bu çalışma deksketoprofenin postoperatif opioid ihtiyacını azatlığını göstermiştir.

Ekmekçi ve ark. (67) yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan 40 hasta iki gruba ayrılmıştır. Grup TD'ye 600 mg tramadol ve 100 mg deksketoprofen; Grup T'ye ise 600 mg tramadol kullanılarak 100 ml SF içine hazırlananmış ve hasta kontrollü analjezi cihazı ile postoperatif ağrı kontrolü amaçlanarak hastalara uygulanmıştır. VAS skorları, HKA tüketimi ve yan etkiler kayıt altına alınmıştır. Grup TD'de opioid tüketimi düşük ve hasta memnuniyeti yüksek olarak bulunmuş. Bu çalışma deksketoprofenin opioid tüketimini azaltarak hasta memnuniyetini arttırdığını göstermektedir.

İnan ve ark. (68) yaptığı bir çalışmada total kalça protezi uygulanan 40 hasta iki gruba ayrıldı. Genel anestezi öncesi Grup F'ye 3-1 femoral sinir bloğu uygulanmış, Grup FD'ye 3-1 femoral sinir bloğu yapılmış ve 25 mg deksketoprofen oral olarak verilmiştir. Operasyon sonunda ise her hastaya HKA ile tramadol İV başlanmış. Grup FD'ye ek olarak postoperatif 48 saate kada deksketoprofen 75 mg/gün verilmiş. Ağrı değerlendirilmesi istirahatte ve hareketle VAS kullanarak postoperatif 0, 1/2, 1, 4, 8, 12, 24, 48 saatlerde yapılmıştır. Hasta memnuniyeti,

tramadol tüketimi ve yan etkiler kaydedilmiştir. Sonuçta her iki grupta VAS değerleri benzer bulunmuş, Grup FD'de tramadol tüketimi Grup F ye göre az bulunmuştur. Postoperatif VAS skorları her iki grupta 3'ün altında kalmıştır. Bu çalışmada multimodal analjezi yaklaşımı sonucu etkin bir postoperatif analjezi sağlanmış ve deksketoprofenin opioid ihtiyacını azalttığını göstermiştir.

Burada bahsedilen tüm bu çalışmalar, deksketoprofenin preemtif analjezik etkinliğini araştırmak üzere yapılmıştır. Deksketoprofen bu etkisini, periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını önleyerek veya inaktive ederek göstermektedir. Bu durumda sadece periferik nosiseptörlerin duyarlılığını azaltmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda cerrahi insizyondan önce ve sonra deksketoprofeni kullandık. Fakat cerrahi travma hem periferik hem de santral sensitizasyonu başlatıyorsa, başarılı bir preemtif analjezi için her iki sensitizasyonun da engellenmesinin daha doğru olacağını düşünerek, ketamine de çalışmamızda yer verdik.

Karaman ve ark. (69), abdominal histerektomi geçiren hastalarda ketaminin preemtif analjezik etkisini araştırmışlardır. Abdominal histerektomi uygulanacak olan 60 hasta, ratsgele 3 gruba ayrılmış, grup I'e insizyon öncesi ve sonrası serum fizyolojik, grup II'ye insizyon öncesi 0,4 mg/kg ketamin ve insizyon sonrası serum fizyolojik, grup III'e insizyon öncesi serum fizyolojik ve insizyon sonrası 0,4 mg/kg ketamin uygulanmıştır. Bu çalışma, tek bir doz ketaminin abdominal histerektomiye giden hastalarda hiçbir preemtif etkisi yoktur sonucuna ulaşmıştır. Çalışmamızda da tek bir doz ketaminin preemtif etkisi olmayacağını düşünerek infüzyon uygulanmıştır.

Nesek-Adam ve ark. (70) yaptıkları çalışmada laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda düşük doz ketamin ve bir NSAİİ olan diklofenakın preemtif analjezi etkilerini araştırmayı amaçlamışlar. Çalışmaya 80 hasta dahil edilmiş. Grup 1 (plasebo) cerrahi insizyondan 20 dakika önce 100 ml SF ve 5 dakika önce 5 ml SF vermişler. Grup 2 (ketamin) cerrahi insizyondan 20 dakika önce 100 ml SF ve 5 dakika önce 0.15 mg/kg ketamin 5 ml hacimde İV olarak verilmiş. Grup 3 (diklofenak) cerrahi insizyondan 20 dk önce 1 mg/kg diklofenak ve 5 dakika önce 5 ml SF verilmiş. Grup 4 (ketamin ve diklofenak) cerrahi insizyondan 20 dakika önce 1 mg/kg diklofenak 100 ml SF içinde İV olarak verilmiş 5 dakika önce 0.15 mg/kg

ketamin 5 ml hacimde verilmiş. Abdominal ağrı ve omuz ağrısı VAS ve VRS kullanılarak postoperatif 1, 2, 6, 12, 24 saatlerde kayıt altına alınmış. Çalışmanın sonucunda diklofenak verilen ile diklofenak-ketamin verilen gruplar plasebo ile ketamin verilen gruplara göre daha düşük VAS değerlerine sahip olmuşlar. Sonuçta düşük doz ketaminin preempitif analjezik etkisi olmadığına karar verilmiş. Bu çalışmada ketaminin yan etkilerinden kaçınmak ve derlenme hızı için düşük doz ketamin kullanılmıştır. Biz çalışmamızda ketamini hem bolus hemde infüzyon olarak daha yüksek dozda kullandık ve beklenen derlenme süresinde ve yan etkilerde artış olmadı.

Reza ve ark. (71) yaptıkları çalışmada ketaminin sezeryan olan hastalarda preempitif etkisini ve postoperatif morfin tüketimine olan etkisini araştırmışlar. Grup 1'e cerrahi insizyondan 5 dk önce 0.5 mg/kg ketamin İV verilmiş kontrol grubunu da SF verilmiş. Bebek çıktıktan sonra hastalara 0.15 mg/kg morfin İV verilmiş ve postoperatif ihtiyaca göre morfin dozu tekrarlanmış. Ağrı değerlendirmesi VAS ile 2, 6, 12 ve 24. saatlerde yapılmış. Sonuç olarak VAS skorları arasında anlamlı fark bulunamamış ancak 2 saat morfin tüketimi Grup 1'de (ketamin) anlamlı olarak az bulunmuş. Bu çalışma sonucunda ketaminin preempitif analjezik etkisinin olmadığı kanısına varılmış. Biz çalışmamızda santral sensitizasyonu engellemek için bolus doz ve ardından infüzyon olarak ketamin uyguladık.

Parikh ve ark. (72) yaptıkları çalışmada açık böbrek cerrahisi geçiren hastalarda ketamin infüzyonunun postoperatif ağrıya ve morfin tüketimine olan etkisini araştırmışlar. Grup K insizyondan 30 dk önce ketamin 0.15 mg/kg bolus yapılmış ve 2 mcg/kg/dk infüzyon başlanmış. Grup P'ye ise serum fizyolojik verilmiş. Cilt kapatıldığında iki grubada 0.15 mg/kg morfin İV verilmiş. Ağrı durumu hareketle ve dinlenmekte VAS skorları ile değerlendirilmiş. İlk analjezik ihtiyaç süresi ve morfin tüketimi kaydedilmiş. Sonuç olarak Grup K'da istatistiksel olarak anlamlı daha düşük VAS değerleri elde edilmiş. Morfin tüketimi azalmış. Sonuç olarak düşük doz ketaminin postoperatif ağrıyı ve morfin tüketimini azaltıcı etkisi olduğu kanısına varılmış.

Behdad ve ark. (73) yaptıkları çalışmada düşük doz ketaminin preempitif etkilerini araştırmışlardır. Apendektomi operasyonu geçiren 80 hasta rastgele iki gruba ayrılmış. Grup 1'e (ketamin) cerrahi insizyondan 10 dk önce 0.5 mg/kg

ketamin İV verilmiş. Grup P (plasebo) aynı hacimde SF verilmiş. Postoperatif 0, 4, 12 ve 24 saatlerde VAS skorları kaydedilmiş. Grup K'da VAS skorları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş. Düşük doz İV ketaminin apendektomi sonrası ağrıyı azalttığı sonucuna varılmış.

Ketaminin preemptif etkisini araştırmak için yapılan çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ketamin NMDA reseptör antagonistidir, ayrıca bazı opioid reseptörlere bağlanarak özellikle mü reseptör aktivitesi sayesinde analjeziye katkıda bulunmaktadır. Spinal korda yüksek sayıda bulunan NMDA reseptörlerinin uyarılabilmeleri sadece C liflerinin tekrarlayan aktivasyonu ile olabilmektedir ve sonuçta santral sensitizasyona neden olmaktadır.

Cerrahi travma hem periferik hem de santral sensitizasyonu başlatıyorsa, başarılı bir preemptif analjezi için, her iki sensitizasyonun da engellenmesinin daha doğru olacağına inanmaktayız. Etkin bir preemptif analjezinin preoperatif dönemden başlanıp, postoperatif döneme kadar sürdürülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu amaçla da çalışmamızda, hem 50 mg deksketoprofen hem de 0.50 mg/kg bolus ketamini ağrılı uyaran öncesi ve sonrası olmak üzere, her iki grupta da kullandık ve bunu cerrahi boyunca 0.07 mg/kg/saat dozunda ketamin infüzyonu, postoperatif dönemde de morfin ile devam ettirdik. Çalışmamızın sonucunda; gruplar arasında 1 ve 4. saatlerdeki VAS değerleri, 4 ve 8. saatlerdeki VRS değerleri, 4, 8, 12 ve 24 saatlerdeki morfin tüketim miktarları grup 1'de anlamlı olarak düşük saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastaların operasyon sonrası erken dönem ağrılarını tedavi edebilmek, postoperatif analjezik gereksinimlerini azaltmak, patolojik ağrı gelişimini önlemek veya ağrıya bağlı, morbidite gelişimini önleyerek erken taburcu olmalarını sağlamak için uygulanacak ideal ağrı tedavisi; cerrahi öncesi dönemi, cerrahi dönem ve postoperatif dönemi kapsamalıdır.

Preemptif analjezi ile ilgili çalışmalara ait çelişkili sonuçlar; cerrahinin büyüklüğü, girişim yeri, kullanılan ajanlar ve kullanılma zamanları ile ilgili olabilir. Bu konuda kombine tekniklerin kullanıldığı daha fazla sayıda karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; abdominal histerektomi operasyonlarında uygulanan deksketoprofen ve ketaminin preemptif analjezik etkinliğe sahip olduğunu istatistiksel olarak tespit ettik. Preemptif analjezi uygulamalarını klinik faydalarından dolayı öneririz.

KAYNAKLAR

1. Sina G, Martin T. Do we need preemptive analgesi for the treatment of post operative pain? *Clinical Anaesthesiology* Vol. 21, No. 1 s:51-63, 2007
2. Laura C, Guglielmo C. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control. *Clin Drug Invest* 2010
3. Erdine S. Postoperatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. Editör: Erdine S. İstanbul Nobel Kitapevi; 2003; 33-43
4. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, Vol. 93 No. 4; 2000
5. Radha S. Multimodal analgesia approach to postoperative pain management in ambulatory surgery ; *Regional anesthesia and Pain Management* Vol. 1 No. 2; 1997; 79-87
6. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg.* 1994; 78: 205-209
7. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77: 1048-1056
8. Amanda K. Strategies for postoperative pain managment *Clin Anesthesiology* Vol.18 No.4 s 703-717 2004
9. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), PCA. *Ufuk Matbaacılık* 1997;31-53.
10. Rock J *Operative Gynecology* Lippincott Eight Edition 1996 s. 771-854
11. Raj P.P. Ağrı taksonomisi. In: Erdine S. (ed). Ağrı. 1. Baskı. İstanbul, Nobel kitapevi; 2002: 12-19
12. Önal A. Ağrı. Algoloji. 1. Baskı, Editör: Önal A. Nobel Tıp Kitapevi. 2004; 1-20
13. Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü. *Ağrı* 2004; 16(2): 42-3.
14. Woolf C.J.Evidence for a central component of post injury pain hypersensnivity. *Nature* 1983; 306:686-88.
15. Benjamin W. Johnson, Jr. Pain mechanisms: Anatomy and physiology. İn:Raj PP (ED). *Practical management of pain.* 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992
16. Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Fizyolojisi. Ağrı ve Tedavisi. Editör: Yegül İ. Yapım Matbaacılık. 1993; 1-17
17. Carl C Hug. Ağrı tedavisi. *Klinik Anesteziyoloji Güneş Kitapevi.* 2004; 312-318

18. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Ağrı. Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi. 2000; 21-29
19. Howard L, Fields M.D. Pain. New York, Mc Graw Hill Book Company. 1987; 520-565
20. Naito Y, Sunao T, Koh S, Kazuo S, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortizol and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992; 77: 426-431
21. Bonica J.J. The management of pain. Vol (1).2.ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1990; 461
22. Ready LB. Acute postoperative pain, in *Anesthesia*. Third edition. Editör: Miller R. Churchill Livngstone İnc, Philedelphia. 1990; 2135-2146
23. Carl C Hug. Ağrı tedavisi. G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray, C. Philip Larson, Jr. Klinik Anesteziyoloji. Güneş Kitapevi. 2004; 320
24. Collins JV. Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea and Febiger. Pennsylvania. 1993; 88-105
25. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 308: 686-688
26. Yücel A. Postoperatif Analjezi. Preemptif analjezi. Editör: Yücel A. İstanbul. 2004; 19-25
27. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77: 362-379
28. Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin*. 2004; 71: 13-27
29. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 288; 1765-1769.
30. Kelly JD, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalites. *Can J Anesth*. 2001; 48 (10): 1000-1010
31. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on he formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 263: 136-146
32. Sinatra R. Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002; 24 (1S): 18-27
33. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Eng J Med*. 2001; 345: 433-442

34. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*. 2000; 16: 144-156
35. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 193-200
36. Pleuvry BJ. Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1993; 71: 119-126
37. Taiwo YO, Levine JD. κ -and δ opioids block sympathetically dependent hyperalgesia. *J Neuroscience*. 1991; 11: 928-932
38. Özyalçın S. Preemptif analjezi. *Ağrı Dergisi*. 1995; 7: 5-10
39. Wang YC, Su CF, Lin MT. The site and the mode of analgesic actions exerted by clonidine in monkeys. *Exp Neurol* 1985; 90: 479-488
40. Kelly JD, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anesth*. 2001; 48 (11): 1091-1101
41. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2002; 96: 725-741
42. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000; 93 (4): 1138-1143
43. Özyalçın N. Süleyman. Akut Ağrı. 2005; 67-68
44. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji ders notları II. Eskişehir. 1996; 245-246.
45. Erdine S. Opioid Analjezikler. Ağrı. 2. Baskı, Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2000; 494-509.
46. Barbanøj MJ, Antonijooan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of Deksketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 245-62.
47. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2002;88.520-6.
48. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18.30-5.
49. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8.11.
50. Arveles ® ilaç monogramı
51. Ronald D Miller. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. *Miller's Anesthesia*. Third Edition. 1990; 243-279
52. Esener Z. Klinik Anestezi. İntravenöz Anestezikler. 2004; 115

53. Paul G, Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoelting. Clinical Anesthesia. Intravenous Anesthetics, Sixth Edition. 2009; 444-464.
54. Taylor PA, Towey RM. Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia. Br J Anaest. 1972; 44 (11): 1163-1168
55. Meniaux C, Fletcher D, Dupont X et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesthesia analgesia. 2000, 90; 129-135
56. Freye E , Latosch L. Pharmacodynamic effects of S(t) ketamine on EEG , evoked potentials and respiration. Anesthesist. 1992; 41: 527-533
57. Koyomo Y, Iwana K. The EEG, evoked potentials and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. Anesthesiology. 1977; 36: 316-328
58. Huber FC Jr , Gutierrez J , Corssen G. Ketamine : Its effect on airway resistance in man. South Med J. 1972; 65: 1176-1180
59. Hirsman CA, Downes T, Forbood A, Bergman NA. Ketamine block of broncho spasm in experimental canine asthma. Br J. Anesthesia. 1979; 51: 713-718
60. Ronald D Miller. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Miller's Anesthesia. 6. Edition. 2005; 348
61. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil Anestetik Ajanlar. Klinik Anesteziyoloji. 3 baskı. Güneş Kitapevi. 2004; 162-175
62. Dick-Nielsen Jo , Svendsen B , Berthelsen P. İntra muskular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain tretment after thoracic surgery. Acta Anaesthesiol scand. 1992; 36: 583-587
63. Esener Z. Klinik anestezi. İntravenöz Anestezikler. 2004; 118
64. Tuncer S , Reisli R. Abdominal histerektomi uygulanan olgularda intravenöz deksketoprofenin postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. Ağrı 2010; 22 (3); 98-102
65. Kara İ, Tuncer S. Preemptif deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi Ağrı 2011; 23(1); 18-21
66. Kesimci E, Güneş T. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. Ağrı 2011; 23(4);153-159
67. Ekmekçi P. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. Ağrı 2012; 24(2);63-68
68. İnan N, Akın S. Total kalça protezi operasyonlarında iki multimodal analjezi yönteminin etkinliği. Ağrı 2009; 21(2); 69-74

69. Karaman S, Kocabaş S, Zincirlioğlu Ç, Fırat V. Abdominal histerektomi operasyonlarında ketaminin preemtif analjezik etkisi varmı. Ağrı 2006; 18(3): 36-44
70. Neseek-Adam V, Grizelj-Stojčić E, Mršić V, Rašić Z, Schwarz D. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2012 Jun;22(3):232-8
71. Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. Clin J Pain. 2010 26(3):223-229
72. Parikh B, Maliwad J, Shah VR. Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011; 27(4):485-488
73. Behdad A, Hosseinpour M, Preemptive Use of Ketamine on Post Operative Pain of Appendectomy. Korean J Pain 2011; 24(3): 137-140

